

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tableta s takojšnjim sproščanjem je roza, ovalna, dolga 20 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "358" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vokanamet je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2, kot dodatno zdravljenje ob ustrezni dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- pri bolnikih, pri katerih glikemija s samostojno uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo ni dovolj urejena,
- pri bolnikih, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo, skupaj z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili, kar vključuje insulin (za razpoložljive podatke o različnih vrstah dodatnega zdravljenja glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1),
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Vokanamet je treba prilagoditi trenutnemu bolnikovemu režimu za zniževanje koncentracije glukoze v krvi, učinkovitosti in prenašanju zdravila, z uporabo priporočenega peroralnega 100 mg ali 300 mg odmerka kanagliflozina na dan, pri čemer se ne sme preseči največjega priporočenega dnevnega odmerka metformina.

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina, naj s priporočenim začetnim odmerkom zdravila Vokanamet prejmejo kanagliflozin v odmerku 50 mg dvakrat na dan in metformin v odmerku, ki so ga jemali do tedaj, oziroma v najbližjem približku terapevtsko ustreznega odmerka. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo zdravilo Vokanamet s 50 mg odmerkom kanagliflozina in potrebujejo

boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča tako, da prejmejo zdravilo Vokanamet s 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina, naj zdravilo Vokanamet začnejo jemati v odmerku, ki vsebuje enaka dnevna odmerka kanagliflozina in metformina, kot so ju že jemali, oziroma najbližji približek terapevtsko ustreznega odmerka metformina.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Vokanamet, velja razmisliti o prilagajanju odmerka kanagliflozina (kot dodatka k optimalnemu odmerku metformina).

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo odmerek zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina in potrebujejo boljši nadzor glikemije, velja razmisliti o povečanju odmerka zdravila Vokanamet, tako da vsebuje 150 mg kanagliflozina.

Pri povečevanju odmerka zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina na odmerek s 150 mg kanagliflozina je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, bolnikih z znano srčnožilno boleznijo in drugih bolnikih, pri katerih začetna, s kanagliflozinom povzročena diureza predstavlja nevarnost (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom jemanja zdravila Vokanamet je priporočljivo odpraviti hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila Vokanamet kot dodatnega zdravila k insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina (na primer sulfonilsečnin) je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo razmisliti o znižanju odmerka insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

Ker se metformin deloma izloča preko ledvic, delovanje ledvic pa je pri starostnikih pogosto zmanjšano, je treba zdravilo Vokanamet uporabljati toliko bolj previdno, kolikor starejši je bolnik. Za preprečevanje z metforminom povezane laktacidoze je poleg drugih ukrepov zlasti pri starostnikih treba redno ocenjevati delovanje ledvic. Upoštevati je treba tudi povečano tveganje za hipovolemijo pri uporabi kanagliflozina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina 60 ml/min do $< 90 \text{ ml/min}$ ni potrebno prilagajati odmerka.

Bolniki z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$) ne smejo uporabljati zdravila Vokanamet, ker vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporaba zdravila Vokanamet ni priporočena, ker zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Vokanamet.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vokanamet pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Zdravilo Vokanamet je treba jemati peroralno dvakrat na dan, z obrokom, da se zmanjša z metforminom povezane gastrointestinalne neželene učinke. Tablete je treba pogoltniti cele.

Če bolnik izpusti odmere, naj ga vzame takoj, ko se spomni, razen če je že skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj bolnik izpusti pozabljeni odmerek in vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Zmerna ali huda okvara ledvic (bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$), (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so dehidracija, huda okužba in šok (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot so srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt in šok.
- Okvara jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Vokanamet niso proučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, a resen presnovni zaplet (z veliko umrljivostjo, če ni takojšnjega zdravljenja), do katerega lahko pride zaradi kopičenja metformina. Do primerov laktacidoze, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali metformin, je prišlo zlasti pri sladkornih bolnikih s pomembno stopnjo ledvične odpovedi. Pogostnost laktacidoze je mogoče in tudi potrebno zmanjšati, in sicer s presojo drugih sočasnih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, prekomerno uživanje alkohola, okvara jeter in katera koli s hipoksijo povezana bolezen.

Diagnostika laktacidoze

Na možnost laktacidoze je treba pomisliti ob pojavu nespecifičnih znakov, kot so mišični krči in prebavne težave, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Kasneje lahko pride do acidotične dispneje, bolečin v trebuhu, hipotermije in kome. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in povečano razmerje laktat/piruvat. Pri sumu na metabolično acidozo je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9). Bolnike je treba poučiti o možnosti pojava in o simptomih laktacidoze.

Delovanje ledvic

Ker se metformin izloča preko ledvic, in kopičenje metformina lahko pospeši pojav laktacidoze, je treba ocenjeno glomerulno filtracijo ali očistek kreatinina določati pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem, in sicer:

- najmanj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- najmanj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (ali očistkom kreatinina) na spodnji meji normalnih vrednosti in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in poteka asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do zmanjšane delovanja ledvic, na primer pri uvajanju antihipertenzivnih ali diuretičnih zdravil in na začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina, kar lahko poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zdravljenje z zdravilom Vokanamet je treba prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg

Zdravilo Vokanamet vsebuje metformin, zato je treba zdravljenje z njim prekiniti 48 ur pred načrtovanim kirurškim posegom s splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po posegu oziroma po ponovni uvedbi prehranjevanja *per os* in samo pod pogojem, da je bilo potrjeno normalno delovanje ledvic.

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za neželene učinke, povezane s hipovolemijo

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi 300 mg odmerka opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih lahko s kanagliflozinom povzročeno zmanjšanje krvnega tlaka predstavlja nevarnost, kot so bolniki z znano srčnožilno boleznijo, bolniki, ki jemljejo antihipertenzive in imajo v anamnezi hipotenzijo, bolniki, ki jemljejo diuretike ali starostniki (≥ 65 let), je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zaradi hipovolemije so v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja s kanagliflozinom opazili večinoma majhno povprečno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bolj obsežnemu zmanjšanju znotrajžilnega volumna, kot je opisano v prejšnjem odstavku, so včasih opazili tudi bolj obsežno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (za $> 30\%$), kar se je sčasoma popravilo, in le redko je bila potrebna prekinitev zdravljenja s kanagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povedo o pojavu simptomov hipovolemije. Uporaba kanagliflozina ni priporočena pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke (glejte poglavje 4.5) ali pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi akutne bolezni (kot so gastrointestinalne bolezni).

Če pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vokanamet, pride do sočasnih težav, ki lahko povzročijo hipovolemijo (na primer nekatere gastrointestinalne bolezni), je priporočeno skrbno spremljanje volumskega statusa (na primer s telesnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s testi delovanja ledvic) in določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Če pride do hipovolemije med zdravljenjem z zdravilom Vokanamet, velja razmisliti o začasni prekinitvi uporabe zdravila Vokanamet, dokler se stanje ne izboljša. V primeru prekinitve zdravljenja je treba razmisliti o bolj pogostem spremljanju glikemije.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožujočimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno zvečano koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, huda žeja, težave z dihanjem, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost,

da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. V obeh primerih se lahko zdravljenje z zdravilom Vokanamet ponovno uvede, ko je stanje bolnikov stabilizirano.

Pred uvedbo zdravljenja s kanagliflozinom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Bolniki z večjim tveganjem za DKA so lahko bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z majhno koncentracijo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutnih bolezni, kirurških posegov ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je treba uporabljati zaviralce SGLT2 previdno.

Pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zdravljenja z zaviralci SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili ugotovljeni, zato se za zdravljenje teh bolnikov zdravilo Vokanamet ne sme uporabljati. Omejeni podatki kliničnih preskušanj kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, pojavi pogosto.

Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato pri bolnikih s predhodno povečanim hematokritom svetujemo previdnost.

Starostniki (≥ 65 let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, so pri zdravljenju s kanagliflozinom poročali o večji pogostosti s hipovolemijo povezanih neželenih učinkov (na primer položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju ocenjene glomerulne filtracije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Genitalne glivične okužbe

V skladu z mehanizmom zaviranja prenašalca SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) in povečanjem izločanja glukoze z urinom so v kliničnih študijah s kanagliflozinom poročali o vulvovaginalni kandidozi pri ženskah in o balanitisu ter balanopostitisu pri moških (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih moškega in ženskega spola, ki so imeli genitalno glivično okužbo v anamnezi, je bila verjetnost za razvoj okužbe večja. Do balanitisa oziroma balanopostitisa je prihajalo predvsem pri moških bolnikih, ki niso bili obrezani. V redkih primerih so poročali o fimози in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo. Genitalne glivične okužbe so večinoma zdravili z lokalnimi antimikotiki, ki jih je bodisi predpisal zdravnik ali pa so se bolniki z njimi zdravili sami, zdravljenje z zdravilom Vokanamet pa so pri tem nadaljevali.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih razreda III po Newyorškem združenju za srce (NYHA - New York Heart Association) je izkušenj malo, pri bolnikih razreda NYHA IV v okviru kliničnih študij ni nobenih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

Laboratorijske preiskave urina

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vokanamet, je zaradi mehanizma delovanja kanagliflozina, rezultat testa prisotnosti glukoze v urinu pozitiven.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vokanamet z drugimi zdravili niso opravili, so pa tovrstne študije izvedli posebej z vsako učinkovino posamezno (s kanagliflozinom in z metforminom). Sočasna uporaba kanagliflozina (v odmerku 300 mg enkrat na dan) in metformina (v odmerku 2000 mg enkrat na dan) nima klinično pomembnega vpliva niti na farmakokinetiko kanagliflozina niti na farmakokinetiko metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Kanagliflozin lahko okrepi delovanje diuretikov in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba kanagliflozina pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke ni priporočena.

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina, kot je sulfonilsečnina, lahko povzročijo hipoglikemijo. Zato je za zmanjševanje tveganja za hipoglikemijo pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Vokanamet v nekaterih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Induktorji encimov (kot so šentjanževka [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir in efavirenz) lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost kanagliflozinu. Pri sočasni uporabi kanagliflozina z rifampicinom (ki je induktor številnih aktivnih prenašalcev in encimov, ki presnavljajo učinkovine) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC- Area Under the Curve) kanagliflozinu za 51% in znižanje najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) za 28%. Tako zmanjšanje izpostavljenosti kanagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o zvečanju odmerka zdravila Vokanamet tako, da bolnik prejme 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 50 mg dvakrat na dan in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Holestiramin lahko zmanjša izpostavljenost kanagliflozinu. Da bi zmanjšali morebitne motnje absorpcije, je treba kanagliflozin jemati najmanj 1 uro pred in 4-6 ur po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Študije medsebojnih delovanj kažejo, da metformin, hidroklorotiazid, peroralni kontraceptivi (etanilestradiol in levonorgestrol), ciklosporin in/ali probenecid ne vplivajo na farmakokinetiko kanagliflozina.

Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

Digoksin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 7 dni, z enkratnim odmerkom 0,5 mg digoksina in nato z 0,25 mg digoksina na dan, 6 dni, je povzročila povečanje AUC digoksina za 20% in zvišanje C_{max} digoksina za 36%, verjetno zaradi zaviranja P-glikoproteina. Opazili so, da kanagliflozin *in vitro* zavira P-gp. Bolnike, ki jemljejo digoksin ali druge kardiotonične glikozide (na primer digitoksin), je treba ustrezno spremljati.

Dabigatran

Učinka sočasne uporabe kanagliflozina (šibkega zaviralca P-gp) na dabigatran eteksilat (substrat P-gp) niso preučevali. Pri sočasni uporabi dabigatrana in kanagliflozina lahko pride do zvečanja koncentracij dabigatrana, zato je treba bolnika spremljati (za znake krvavitve ali anemije).

Simvastatin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 6 dni, z enkratnim odmerkom 40 mg simvastatina (ki je substrat CYP3A4) je povzročila povečanje AUC simvastatina za 12% in zvišanje njegove C_{max} za 9% ter povečanje AUC simvastatinske kisline za 18% in zvišanje njene C_{max} za 26%. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu oziroma simvastatinski kislini ni klinično pomembno.

Zaviranja BCRP v črevesju s kanagliflozinom ni mogoče izključiti, zato lahko pride do povečane izpostavljenosti zdravilom, ki jih prenaša BCRP (npr. nekateri statini, kot je rosuvastatin, in nekatere učinkovine za zdravljenje rakavih bolezni).

V študijah medsebojnih delovanj kanagliflozin v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, peroralnih kontraceptivov (etanilestradiol in levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida in varfarina.

Vpliv učinkovin na rezultate laboratorijskih preiskav

Preiskava 1,5-AG

Zaradi povečane količine z urinom izločene glukoze so vrednosti 1,5-dehidro-sorbitola (1,5-AG) lahko lažno zmanjšane. Meritve 1,5-AG za oceno uspešnosti nadzora glikemije so nezanesljive. Zato se pri bolnikih, ki jemljejo Vokanamet preiskave 1,5-AG ne sme uporabljati za oceno uspešnosti nadzora glikemije. Priporočamo, da se za dodatne podatke obrnete na izdelovalca testa 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinacije, ki niso priporočene

Alkohol

Zaradi učinkovine metformin v zdravilu Vokanamet, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebej v primeru stradanja, podhranjenosti ali okvare jeter) povečano tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol, se je treba izogibati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina in poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če

ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.4).

Kationska zdravila

Zaradi kompeticije za skupne ledvične tubulne transportne sisteme lahko pride do medsebojnega delovanja med metforminom in kationskimi zdravili, ki se skozi ledvice izločajo s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom). V študiji s sedmimi normalnimi zdravimi prostovoljci se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan za 50% povečala AUC metformina, njegovo C_{max} pa za 81%. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se s tubulno sekrecijo izločajo skozi ledvice, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Glukokortikoidi (s sistemskim ali z lokalnim vnosom), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogosteje, še posebej na začetku zdravljenja s temi zdravili. Odmerek zdravila, ki znižuje vrednost glukoze v krvi je treba med sočasno uporabo drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi prilagoditi po potrebi.

Zaradi zmožnosti zmanjšanja delovanja ledvic lahko diuretiki (zlasti diuretiki Henleyeve zanke) povečajo tveganje za razvoj z metforminom povezane laktacidoze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o samostojni uporabi kanagliflozina ali uporabi zdravila Vokanamet pri nosečnicah. Študije kanagliflozina na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za prirojene anomalije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali postnatalni razvoj mladičev (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vokanamet se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti.

Dojenje

Na doječih živalih niso izvedli nobene študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Vokanamet. Ni znano ali se kanagliflozin in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakološki/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se kanagliflozin oz. njegovi presnovki izločajo v mleko, kot tudi farmakološke učinke na dojene mladiče in mlade podgane, ki so bile izpostavljene kanagliflozinu (glejte poglavje 5.3). Metformin se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Med dojenjem se zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Vokanamet na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vpliva kanagliflozina ali metformina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vokanamet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo zdravilo Vokanamet kot dodatno zdravilo poleg insulina ali spodbujevalca izločanja insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

KANAGLIFLOZIN

Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali pri 10.285 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je 5.151 bolnikov prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Poleg tega so izvedli 18-tedensko, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II z dvakrat dnevnim odmerjanjem (kanagliflozin v odmerku 50 mg ali 150 mg kot dodano zdravilo metforminu v odmerku 500 mg). V študijo je bilo vključenih 279 bolnikov, od katerih jih je 186 prejelo kanagliflozin kot dodano zdravilo metforminu.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri $\geq 0,5\%$ vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi), v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (glejte preglednico 1) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 1 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij (n = 2.313). V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom nadzorovanih študij^a in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	neželen učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom in sulfonilsečnino
občasni	dehidracija*
redki	diabetična ketoacidoza**
<i>Bolezni živčevja</i>	
občasni	položajna omotica*, sinkopa*

Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
Bolezni prebavil	
pogosti	obstipacija, žeja ^b , navzea
Bolezni kože in podkožja	
občasni	izpuščaj ^c , urtikarija
neznana	angioedem ^d
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	zlom kosti ^e
Bolezni sečil	
pogosti	poliurija ali polakisurija ^f , okužba sečil (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
občasni	ledvična odpoved (zaradi izgube tekočine)
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza ^{g,h}
pogosti	balanitis ali balanopostitis ^{g,h}
Preiskave	
pogosti	Dislipidemija ^j , povečan hematokrit ^{g,j}
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^{g,k} , povečana koncentracija sečnine v krvi ^{g,l} , povečana koncentracija kalija v krvi ^{g,m} , povečana koncentracija fosfata v krvi ⁿ

* v povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4.

** glejte poglavje 4.4.

a Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od ≥ 50 do ≤ 80 let]; bolnikov s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.

b Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.

c Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.

d Na osnovi izkušenj s kanagliflozinom v obdobju trženja zdravila.

e O zlomu kosti so poročali pri 0,7% pri 100 mg kanagliflozina, 0,6% pri 300 mg kanagliflozina in 0,3% pri placebo. Dodatni podatki so navedeni v nadaljevanju v poglavju Zlom kosti.

f Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujno po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.

g Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.

h Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.

i Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.

j Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.

k Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.

l Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.

m Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.

n V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v povezavi s hipovolemijo

V analizi združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij je bila pogostnost vseh neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije, dehidracije in sinkope) 1,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 1,3% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,1% pri uporabi placeba. V dveh aktivno nadzorovanih študijah je bila pogostnost teh neželenih učinkov pri zdravljenju s kanagliflozinom podobna kot pri uporabi primerjalnih zdravil.

V posebni študiji kardiovaskularnih učinkov, v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo, 2,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 4,6% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,9% pri uporabi placeba.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov ($n = 9.439$) iz osmih nadzorovanih študij faze III z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 3,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,8% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 4,7% v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ oziroma z očistkom kreatinina od 30 do $< 60 \text{ ml/min}$ je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,1% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,9% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,7% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V posebni kardiovaskularni študiji in po podatkih združene analize pogostnost prekinitve zdravljenja zaradi neželenega učinka, povezanega s hipovolemijo, in pogostnost resnih neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, nista bili povečani zaradi zdravljenja s kanagliflozinom.

Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

Pri uporabi zdravila v monoterapiji ali kot dodatka metforminu je bila v zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, pogostnost hipoglikemije majhna (približno 4%). Pri dodajanju kanagliflozina insulinu so hipoglikemijo opazili pri 49,3% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 48,2% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 36,8% bolnikov, ki so prejeli placebo, hudo hipoglikemijo so opazili pri 1,8%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 2,7% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju zdravila sulfonilsečnini so hipoglikemijo opazili pri 4,1%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 12,5% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli s placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Genitalne glivične okužbe

O vulvovaginalni kandidozi (vključno z vulvovaginitisom in vulvovaginalno glivično okužbo) so poročali pri 10,4% bolnic s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 11,4% bolnic s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 3,2% bolnic, ki so prejele placebo. Do večine poročil o vulvovaginalni kandidozi je prišlo v prvih štiri mesecih zdravljenja s kanagliflozinom. Med bolnicami, ki so jemle kanagliflozin, je pri 2,3% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,7% vseh bolnic prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi vulvovaginalne kandidoze (glejte poglavje 4.4).

O kandidoznem balanitisu oziroma balanopostitisu so med bolniki moškega spola poročali pri 4,2% bolnikov s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in pri 3,7% bolnikov s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin,

je pri 0,9% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,5% vseh bolnikov moškega spola prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa oziroma balanopostitisa. Poročali so o redkih primerih fimoze in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

O okužbah sečil so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blago do zmerno izražena, pogostnost resnih neželenih učinkov pri tem ni bila povečana. Bolniki so se odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov pri 4.327 bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem zanjo, je bila pojavnost za zlom kosti (preračunana na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) 1,6 pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 5.800 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino niso opazili. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz osmih s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij je bil varnostni profil zdravila pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Pogostnosti teh neželenih učinkov so bile 4,9% pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 8,7% pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 2,6% v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije je bilo -3,6% oziroma -5,2% pri uporabi kanagliflozina v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-3,0%) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Metformin

V preglednici 2 so po organskih sistemih in po kategoriji pogostnosti navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin samostojno, niso pa teh neželenih učinkov opazili pri bolnikih, ki so prejeli kanagliflozin. Razporeditev po kategorijah pogostnosti temelji na podatkih, ki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za metformin.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov metformina, ugotovljena iz podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	neželeni učinek
Pogostnost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo redki	laktacidoza, pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^a
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	motnje okušanja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	gastrointestinalni simptomi ^b
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo redki	rdečina, srbenje, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo redki	patološke vrednosti jetrnih testov, hepatitis

^a Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar pa le zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B₁₂ (npr. megaloblastno anemijo).

^b Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavljajo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kanagliflozin

Zdrave osebe so večinoma dobro prenašale enkratne odmerke do 1.600 mg kanagliflozina, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pa odmerke 300 mg dvakrat na dan v obdobju 12 tednov.

Metformin

Pri odmerjanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g niso opažali hipoglikemije, je pa v teh pogojih prišlo do laktacidoze. Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Vokanamet je smiselno začeti z običajnimi podpornimi ukrepi, kot so odstranjevanje neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje bolnika in uvedba kliničnih ukrepov skladno z bolnikovo klinično sliko. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa. S 4-urno hemodializo se je kanagliflozin izločil v zanemarljivo majhnem obsegu. Ni pričakovati, da bi kanagliflozin iz telesa lahko odstranjevali s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD16.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vokanamet je kombinacija dveh učinkovin, ki znižujeta koncentracijo glukoze v krvi in imata med seboj različen, a komplementaren mehanizem delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: kanagliflozina, ki je zaviralec prenašalca SGLT2, in metforminijevega klorida iz skupine bigvanidov.

KANAGLIFLOZIN

Prenašalni protein za natrij in glukozo v ledvicah 2 (SGLT2 - sodium-glucose co-transporter 2), ki je prisoten v proksimalnih ledvičnih tubulih, je odgovoren za večji del reabsorpcije filtrirane glukoze iz svetline ledvičnega tubula. Pokazalo se je, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo obseg reabsorpcije glukoze v ledvicah povečan, kar lahko prispeva k vztrajno zvišani koncentraciji glukoze v krvi. Kanagliflozin je peroralno aktiven zaviralec prenašalca SGLT2. Z zaviranjem prenašalca SGLT2 kanagliflozin zmanjša reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža prag za izločanje glukoze v ledvicah (RT_G - renal threshold for glucose), s tem pa poveča izločanje glukoze z urinom (UGE-urinary glucose excretion) in z mehanizmom, ki ni odvisen od insulina, zniža zvišane koncentracije glukoze v plazmi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano izločanje glukoze z urinom zaradi zaviranja prenašalca SGLT2 se kaže tudi z osmotsko diurezo. Diuretični učinek povzroča znižanje sistoličnega

krvnega tlaka. Poleg tega povečano izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo kalorij in s tem zmanjšanje telesne mase, kar so dokazali v študijah z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Delovanje kanagliflozina na povečanje izločanja glukoze z urinom, s čimer neposredno zmanjša koncentracijo glukoze v plazmi, je neodvisno od insulina. V kliničnih študijah s kanagliflozinom so opazili izboljšanje ocene modela homeostaze za delovanje celic beta (model HOMA) in izboljšan odziv celic beta s sekrecijo insulina na stimulacijo z mešanim obrokom hrane.

V študijah faze III je odmerek 300 mg kanagliflozina pred obrokom enkrat na dan omogočil bolj obsežno zmanjšanje nihanja koncentracije glukoze v krvi po obroku kot odmerek 100 mg enkrat na dan. Do takega delovanja odmerka 300 mg kanagliflozina lahko pride deloma zaradi lokalnega zaviranja prenašalca SGLT1 v črevesju (pomembnega črevesnega prenašalca glukoze), ki je povezano s prehodno visoko koncentracijo kanagliflozina v svetlini črevesa, preden se zdravilo absorbira (kanagliflozin je šibak zaviralec prenašalca SGLT1). Študije niso pokazale, da bi kanagliflozin povzročal malabsorpcijo glukoze.

METFORMIN

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja izločanja insulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo,
- v mišicah poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze
- in upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena in povečuje transportno zmožnost membranskih glukoznih prenašalcev GLUT-1 in GLUT-4.

Pri ljudeh ima metformin, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugodne učinke na presnovo lipidov. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov, kar so dokazali v nadzorovanih srednje dolgih oziroma dolgotrajnih kliničnih študijah pri uporabi terapevtskih odmerkov metformina.

Farmakodinamični učinki kanagliflozina

Po odmerjanju posameznih in večkratnih peroralnih odmerkov kanagliflozina bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 so opazili od odmerka odvisno znižanje praga za izločanje glukoze v ledvicah in povečano izločanje glukoze z urinom. V študijah faze I so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z začetno vrednostjo praga za izločanje glukoze v ledvicah približno 13 mmol/l pri meritvi 24 ur po 300 mg odmerku opazili največje znižanje tega praga na približno 4 mmol/l do 5 mmol/l, kar kaže, da je tveganje za hipoglikemijo zaradi zdravljenja majhno. V vseh študijah faze I je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli kanagliflozin bodisi v odmerku 100 mg ali 300 mg enkrat na dan, znižanje praga za izločanje glukoze povzročilo povečano izločanje glukoze z urinom, ki je znašalo od 77 g/dan do 119 g/dan. Tako izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta se znižan prag za izločanje glukoze in povečano izločanje glukoze z urinom ohranila v celotnem 26-tedenskem obdobju odmerjanja. Opazili so zmerno povečanje volumna dnevno izločenega urina (večinoma za < 400 ml do 500 ml), ki pa se je v nekaj dneh po odmerjanju zmanjšalo. Kanagliflozin je prehodno povečal izločanje sečne kisline z urinom (1. dan za 19% v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, nato pa se je to povečanje postopoma zmanjševalo na 6% 2. dne in na 1% 13. dne). To je spremljalo vztrajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu za približno 20%.

Klinična učinkovitost in varnost

Sočasno uporabo kanagliflozina in metformina so preučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili.

Študij klinične učinkovitosti zdravila Vokanamet niso izvedli. Pri zdravih osebah pa so dokazali, da je zdravilo Vokanamet bioekvivalentno kanagliflozinu in metforminu, ki so ju preiskovancem odmerjali sočasno v obliki ločenih tablet.

KANAGLIFLOZIN

V devetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka kanagliflozina na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.285 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi jih je 5.151 prejemalo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Med bolniki, ki so prejeli kanagliflozin, je bila pripadnost različnim rasam naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 4% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. 16% bolnikov je bilo latinskoameriškega izvora. Približno 58% bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,6 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.082 bolnikov starih najmanj 65 let, 510 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

S placebom nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot tretirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z insulinom (preglednica 3). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}), z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

Priglednica 3: Rezultati učinkovitosti iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij^a

Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c

Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina		placebo + metformin in sulfonilsečnina (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	43,2	56,6	18,0
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom^d (18 tednov)			
	kanagliflozin + insulin		placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	19,8	24,7	7,7
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5% IZ)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemanjem nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b p < 0,001 v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihyperglikemičnimi zdravili ali brez njih)

Poleg zgoraj prikazanih študij so izvedli še 18-tedensko podštudijo z dvotirnim zdravljenjem s sulfonilsečnino in 26-tedensko študijo s trotirnim zdravljenjem z metforminom in pioglitazonom, katerih rezultati glede učinkovitosti zdravila pri urejanju glikemije so večinoma primerljivi z rezultati drugih študij.

V usmerjeni študiji so dokazali, da je sočasna uporaba kanagliflozina v odmerku 50 mg oziroma 150 mg dvakrat na dan v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom povzročila klinično pomembne in statistično značilne rezultate nadzora glikemije v primerjavi s placebom, vključno z odstotkom bolnikov, ki so dosegli HbA_{1c} < 7%, spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in zmanjšanjem telesne mase, kot je prikazano v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti kanagliflozina, pri odmerjanju dvakrat na dan v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah^a

	kanagliflozin		placebo (n = 93)
	50 mg dvakrat na dan (n = 93)	150 mg dvakrat na dan (n = 93)	
HbA_{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,63	7,53	7,66
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,45	-0,61	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
% bolnikov, ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	90,59	90,44	90,37
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,2	-0,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji

^b p < 0,001 v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d p = 0,013 v primerjavi s placebom

Študije nadzorovane z učinkovino

Kanagliflozin so primerjali z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom, s sitagliptinom v okviru troirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino (preglednica 5). 100 mg kanagliflozina je v kombinaciji z metforminom povzročilo podobno znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid, odmerek 300 mg pa večje znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid (p < 0,05), kar dokazuje neinferiornost kanagliflozina. Do najmanj ene hipoglikemije v 52 tednih zdravljenja je prišlo pri manjšem deležu bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,6%) oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (4,9%), kot pri zdravljenju z glimepiridom (34,2%). V študiji, v kateri so primerjali odmerek 300 mg kanagliflozina enkrat na dan z odmerkom 100 mg sitagliptina pri troirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, so dokazali neinferiornost (p < 0,05) kanagliflozina in superiorno zmanjšanje odstotka HbA_{1c} (p < 0,05) v primerjavi s sitagliptinom. Pogostnost hipoglikemij pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan je bila 40,7%, pri uporabi 100 mg sitagliptina pa 43,2%. Poleg tega so opazili tudi pomembno zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z glimepiridom in s sitagliptinom.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz kliničnih študij nadzorovanih z učinkovino

V primerjavi z glimepiridom pri dvotirnem zdravljenju z metforminom (52 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (s titracijo) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,78	7,79	7,83
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,82	-0,93	-0,81
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c

bolniki (%), ki so dosegli HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	86,8	86,6	86,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-4,2	-4,7	1,0
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
V primerjavi s sitagliptinom pri tretirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino (52 tednov)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 377)	sitagliptin 100 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 378)	
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,12	8,13	
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,03	-0,66	
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)	N/A ^c	
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA1c < 7%	47,6	35,3	
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	87,6	89,6	
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,5	0,3	
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)	N/A ^c	

^a populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemanjem nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b p < 0,05

^c N/A: navedba ni smiselna

^d p < 0,001

Posebne skupine bolnikov

V dveh študijah, ki so ju izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieti, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

Starejši bolniki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov je bilo skupno vključenih 714 bolnikov, starih od ≥ 55 do ≤ 80 let (227 bolnikov je bilo starih od 65 do < 75 let, 46 bolnikov je bilo starih od 75 do < 80 let), njihova glikemija ni bila ustrezno urejena z dotedanjim načinom zdravljenja sladkorne bolezni (z antihiperglikemičnimi zdravili in/ali dieto ter telesno dejavnostjo). Pri bolnikih so opazili statistično značilno (p < 0,001) spremembo odstotka HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti glede na placebo za -0,57% oziroma -0,70% pri uporabi odmerka 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma povzročil povprečno spremembo koncentracije glukoze v plazmi na tešče glede na placebo od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina

enkrat na dan. Navedena znižanja so se ohranila v celotnem obdobju zdravljenja in so dosegala skoraj največji obseg po prvem dnevu zdravljenja.

Koncentracije glukoze po obroku

Po stimulaciji z mešanim obrokom je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v kombinaciji z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma zmanjšal koncentracije glukoze v krvi po obroku (PPG- postprandial glucose) od izhodišča v primerjavi s placebom za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in za -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Kanagliflozin je znižal koncentracijo glukoze pred obrokom in zmanjšal obseg nihanj koncentracij glukoze po obroku.

Telesna masa

Kanagliflozin kot dodatno zdravilo v okviru dvotirnega ali trotirnega zdravljenja z metforminom je v odmerku 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan po 26 tednih povzročil statistično značilno odstopno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom. V dveh 52-tedenskih aktivno nadzorovanih študijah, v katerih so kanagliflozin primerjali z glimepiridom oziroma s sitagliptinom, je 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom povzročilo trajno in statistično značilno zmanjšanje telesne mase s povprečno spremembo odstotka telesne mase -4,2% oziroma -4,7% v primerjavi z uporabo kombinacije glimepirida in metformina (1,0%). 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino je v povprečju spremenilo telesno maso za -2,5% v primerjavi s sitagliptinom v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino (za 0,3%).

Pri podskupini bolnikov (n = 208), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljene visceralne maščobe približno enaka količini podkožne trebušne maščobe. 211 bolnikov iz klinične študije s starejšimi bolniki je sodelovalo v podskupini, v kateri so bolnikom analizirali sestavo telesa z metodo DEXA. Analiza je pokazala, da je v primerjavi s placebom približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase zaradi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe. Pomembnih sprememb kostne gostote v trabekularni in kortikalni kostnini ni bilo.

Kardiovaskularna varnost

Vnaprej dogovorjeno vmesno metaanalizo domnevnih večjih kardiovaskularnih dogodkov so izvedli na podatkih 9.632 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz kliničnih študij faze II in III, med katerimi je tudi 4.327 bolnikov (44,9%), ki imajo katero od kardiovaskularnih bolezni ali pa povečano tveganje za kardiovaskularne bolezni in so vključeni v kardiovaskularno študijo, ki še poteka. Razmerje ogroženosti za skupni primarni cilj opazovanja (čas do dogodka, ki je lahko kardiovaskularna smrt, možganska kap, ki jo bolnik preživi, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali nestabilna angina pectoris, zaradi katere je treba bolnika sprejeti v bolnišnico) pri uporabi kanagliflozina (skupaj za oba odmerka) proti kombinirani vrednosti pri vseh primerjalnih zdravilih skupaj, vključno s placebom, je bilo 0,91 (95% IZ: 0,68; 1,22), kar pomeni, da ni nobenih dokazov, da bi bilo pri uporabi kanagliflozina tveganje za kardiovaskularne dogodke večje kot pri uporabi primerjalnih zdravil. Razmerji ogroženosti za odmerek 100 mg in 300 mg enkrat na dan sta bili podobni.

Krvni tlak

Po rezultatih analize podatkov štirih, 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih študij (n = 2.313) je zdravljenje s 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (znižanje za -0,1 mmHg). Učinek na diastolični krvni tlak je bil manjši s povprečnim znižanjem za -2,1 mmHg pri 100 mg in kanagliflozina enkrat na dan, -2,5 mmHg pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z znižanjem za -0,3 mmHg pri placebo. Pri tem ni bilo opazne spremembe srčne frekvence.

Bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$

V podštudiji z bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$ so se pri monoterapiji s kanagliflozinom vrednosti HbA_{1c} (niso bile prirejene glede na placebo) zmanjšale za -2,13% od izhodiščne vrednosti pri odmerku 100 mg enkrat na dan in za -2,56% pri odmerku 300 mg enkrat na dan.

METFORMIN

V prospektivni randomizirani študiji sladkorne bolezni (UKPDS - UK Prospective Diabetes Study) so ugotovili dolgoročno korist intenzivnega urejanja glikemije pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodka/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celokupno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodka/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom, 18,9 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vokanamet za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo VOKANAMET

S študijami bioekvivalence pri zdravih osebah so dokazali, da so kombinirane tablete zdravila Vokanamet jakosti 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg in 150 mg/1.000 mg bioekvivalentne sočasnemu odmerjanju ustreznih odmerkov kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Odmerjanje zdravila Vokanamet 150 mg/1.000 mg skupaj s hrano ni vplivalo na celotno izpostavljenost kanagliflozinu. Pri odmerjanju skupaj s hrano se AUC metformina ni spremenila, povprečna najvišja koncentracija metformina pa se je znižala za 16%. Pri obeh sestavinah so po hranjenju opazili podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi (2 uri za kanagliflozin in 1 ura za metformin). Navedene spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Za metformin je priporočeno jemanje ob obroku za zmanjšanje pogostosti gastrointestinalnih neželenih učinkov, zato tudi za zdravilo Vokanamet velja priporočilo jemanja ob obroku, s čimer se zmanjša možnost, da bi zdravilo slabo prenašali zaradi vsebnosti metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetika kanagliflozina je v bistvu enaka pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri zdravih osebah je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg oziroma 300 mg prišlo do hitre absorpcije kanagliflozina, pri čemer je do najvišje koncentracije v plazmi prišlo

1 do 2 uri po odmerjanju (mediana vrednost T_{max}). Najvišja koncentracija kanagliflozina v plazmi (C_{max}) in njegova AUC sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 50 mg do 300 mg. Navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) (izražen kot povprečna vrednost $\pm$ standardna deviacija) je bil $10,6 \pm 2,13$ ure oziroma $13,1 \pm 3,28$ ure pri odmerku 100 mg oziroma 300 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 4 do 5 dneh odmerjanja 100 mg do 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Farmakokinetika kanagliflozina ni odvisna od časa odmerjanja, po večkratnih odmerkih 100 mg in 300 mg pa je prišlo do kopičenja kanagliflozina v plazmi v obsegu do 36%.

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je kanagliflozin mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je bil povprečen volumen porazdelitve kanagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) po enkratni intravenski infuziji 119 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Kanagliflozin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (v 99%), večinoma na albumine. Vezava na beljakovine ni odvisna od koncentracije kanagliflozina v plazmi. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine v plazmi ni pomembno spremenjena.

Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavna presnovna pot izločanja kanagliflozina, in sicer večinoma poteka z encimoma UGT1A9 in UGT2B4, pri čemer nastaneta dva neaktivna O-glukuronidna presnovka. Obseg z encimom CYP3A4 posredovanega (oksidativnega) metabolizma kanagliflozina pri ljudeh je majhen (znaša približno 7%).

V *in vitro* študijah kanagliflozin pri odmerkih, višjih od terapevtskih, ni niti zaviral izoenzimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ali CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti induciral CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* niso opazili klinično pomembnega učinka na CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [^{14}C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki hidroksiliranega metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

Približno 33% danega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z urinom, največ v obliki O-glukuronidnih presnovkov (30,5%). V urinu se je izločil manj kot 1% odmerka nespremenjenega kanagliflozina. Ledvični očistek pri odmerkih 100 mg in 300 mg je znašal od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je učinkovina z majhnim očistkom, saj je njegov povprečni sistemski očistek pri zdravih osebah po intravenskem odmerjanju približno 192 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V odprti študiji s posameznimi odmerki so ocenjevali farmakokinetične lastnosti kanagliflozina v odmerku 200 mg pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic (po klasifikaciji glede na očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi) v primerjavi z zdravimi osebami. V študijo je bilo vključenih 8 oseb z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina ≥ 80 ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 50 ml/min do < 80 ml/min), 8 oseb z zmerno okvaro ledvic (z

očistkom kreatinina od 30 ml/min do < 50 ml/min), 8 oseb s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) in 8 oseb s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo.

Najvišja koncentracija ($C_{\max}$) kanagliflozina je bila zmerno zvišana pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic, in sicer za 13%, za 29% oziroma za 29%, pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, pa ni bila zvišana. Pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic je bila AUC kanagliflozina v plazmi povečana za približno 17%, 63% oziroma 50% v primerjavi z zdravimi osebami, AUC bolnikov s končno ledvično odpovedjo pa je bila podobna AUC pri zdravih osebah.

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani v zanemarljivo majhnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja $C_{\max}$ kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC_{∞} kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

Navedene razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Starostniki (≥ 65 let)

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko kanagliflozina (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Študij za ugotavljanje farmakokinetičnih lastnosti kanagliflozina pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri nosilcih UGT1A9*1/*3 za 26% in pri nosilcih UGT2B4*2/*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9*3/*3, pogostnost < 0,1%), vendar tega niso preiskovali.

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike spol, rasa/etnična pripadnost in indeks telesne mase niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko kanagliflozina.

METFORMIN

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji tablete z metforminijevim kloridom je $C_{\max}$ dosežen po približno 2,5 ure ($T_{\max}$). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500 miligramske oziroma 850-miligramske tablete z metforminijevim kloridom približno 50-60%. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30%.

Po peroralnem odmerjanju je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja dosežejo koncentracije v plazmi stanje dinamičnega ravnovesja v 24-48 urah, in so večinoma manjše od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih študijah $C_{\max}$ tudi pri najvišjih odmerkih ni presegal 5 µg/ml.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po zaužitju 850-miligramske tablete je bila največja koncentracija v plazmi manjša za 40%, AUC za 25%, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od največje koncentracije v plazmi, nastopi pa ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni predelek porazdelitve. Povprečni V_d je znašal 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur.

Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, kar povzroči zvišane koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: Po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih enak kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: Podatki se nanašajo na eno študijo. Po večkratnem odmerjanju 500 mg dvakrat na dan 7 dni je bil pri pediatričnih bolnikih C_{max} manjši za 33%, AUC_{0-t} pa za 40% v primerjavi z vrednostmi pri odraslih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Te ugotovitve nimajo večjega kliničnega pomena, ker je treba odmerek vedno prilagoditi glede na urejenost glikemije pri posameznemu bolniku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kanagliflozin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenostih, ki so do 19-krat presegale izpostavljenosti pri ljude, pri največjem priporočenem odmerku (MRHD-Maximum Recommended Human Dose) pri podganah kanagliflozin ni imel učinka na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 73-krat in 19-krat večje od kliničnih pri odmerkih 100 mg in 300 mg, opazili zakasnitev osifikacije metatarzalnih kosti. Ali lahko zakasnitve osifikacije pripišemo vplivu kanagliflozina na homeostazo kalcija, ki so ga opazili pri odraslih podganah, ni znano.

Kanagliflozin, ki so ga v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja dajali samicam od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije, je v odmerkih > 30 mg/kg/dan, ki so bili toksični za samico ($\geq 5,9$ -krat večja izpostavljenost, kot pri ljudeh pri MHRD) povzročil zmanjšano telesno maso mladičev moškega in ženskega spola. Pri samicah je bila toksičnost omejena na zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Študija pri podganjih mladičih, ki so jim dajali kanagliflozin od 1. do 90. dne po skotitvi, ni pokazala povečane občutljivosti v primerjavi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah. Pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat in 0,6-krat presegale klinične izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg in

300 mg so opazili razširjenje ledvičnega meha, pri čemer niso opazili učinka te spremembe (NOEL-No Observed Effect Level). Opisana sprememba se v 1-mesečnem obdobju brez jemanja zdravila ni popolnoma izboljšala. Opažene spremembe na ledvicah podganjih mladičev lahko najverjetneje pripišemo zmanjšani sposobnosti razvijajočih se ledvic podgan, da izločijo s kanagliflozinom povzročene povečane količine urina, saj funkcionalni razvoj podganjih ledvic poteka še v 6. tednu starosti.

V dvoletni študiji kanagliflozin pri odmerjanju 10, 30 ali 100 mg/kg ni povečal pogostnosti pojavljanja tumorjev pri mišjih samcih in samicah. Najvišji odmerek 100 mg/kg predstavlja do 14-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Kanagliflozin je v vseh preskušanih odmerkih (10, 30 in 100 mg/kg) povečal pogostnost tumorja Leydigovih celic v modih pri podganjih samcih, pri čemer najnižji odmerek 10 mg/kg predstavlja približno 1,5-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Višji odmerki kanagliflozina (100 mg/kg) so pri podganjih samcih in samicah povečali pogostnost feokromocitoma in tumorjev ledvičnih tubulov. Glede na AUC izpostavljenosti zdravilu je odmerek brez opaženega učinka (NOEL) 30 mg/kg/dan za feokromocitom in tumorje ledvičnih tubulov predstavljal približno 4,5-krat večjo izpostavljenost zdravilu kot klinični odmerek 300 mg. Na podlagi izsledkov predkliničnih in kliničnih mehanističnih študij velja, da so tumorji Leydigovih celic, tumorji ledvičnih tubulov in feokromocitomi specifični za podgane. Kaže, da do tumorjev ledvičnih tubulov in feokromocitomov, ki jih pri podganah povzroča kanagliflozin, prihaja zaradi malabsorpcije ogljikovih hidratov, do katere pride zaradi zaviralnega delovanja kanagliflozina na črevesni prenašalec SGLT1 v črevesju podgan. Izsledki mehanističnih kliničnih študij pri odmerkih kanagliflozina, ki do 2-krat presegajo najvišji priporočeni klinični odmerek, ne kažejo, da bi pri ljudeh prihajalo do malabsorpcije ogljikovih hidratov. Tumorji Leydigovih celic so povezani zvišanjem koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), kar je že znan mehanizem tvorbe tumorja Leydigovih celic pri podganah. V 12-tedenski klinični študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni zvišala.

Metformin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ocena tveganja za okolje: Klinična uporaba obeh učinkovin zdravila Vokanamet, kanagliflozina in metformina, predvidoma ne vpliva na okolje.

Kanagliflozin/Metformin

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je uporaba samo metformina (300 mg/kg/dan) preprečila zakostenevanje oziroma povzročila nepopolno zakostenevanje, medtem ko samostojna uporaba kanagliflozina (60 mg/kg/dan) ni imela nobenega učinka. Pri odmerjanju kombinacije kanagliflozin/metformin v odmerku 60/300 mg/kg/dan (pri izpostavljenosti, ki je bila 11-krat oziroma 13-krat večja od klinične izpostavljenosti kanagliflozinu oziroma metforminu pri odmerkih 300/2000 mg) so bili učinki bolj izraženi kot pri uporabi samo metformina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

50 mg/850 mg:

makrogol 3350

polivinilalkohol

smukec

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, indukcijsko zataljeno folijo in sušilnim sredstvom.

Plastenka vsebuje 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj:

1 x 20 filmsko obloženih tablet

1x 60 filmsko obloženih tablet

180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/918/001 (20 tablet)

EU/1/14/918/002 (60 tablet)

EU/1/14/918/003 (180 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tableta s takojšnjim sproščanjem je bež, ovalna, dolga 21 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "551" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vokanamet je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2, kot dodatno zdravljenje ob ustrezni dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- pri bolnikih, pri katerih glikemija s samostojno uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo ni dovolj urejena,
- pri bolnikih, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo, skupaj z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili, kar vključuje insulin (za razpoložljive podatke o različnih vrstah dodatnega zdravljenja glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1),
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Vokanamet je treba prilagoditi trenutnemu bolnikovemu režimu za zniževanje koncentracije glukoze v krvi, učinkovitosti in prenašanju zdravila, z uporabo priporočenega peroralnega 100 mg ali 300 mg odmerka kanagliflozina na dan, pri čemer se ne sme preseči največjega priporočenega dnevnega odmerka metformina.

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina, naj s priporočenim začetnim odmerkom zdravila Vokanamet prejmejo kanagliflozin v odmerku 50 mg dvakrat na dan in metformin v odmerku, ki so ga jemali do tedaj, oziroma v najbližjem približku terapevtsko ustreznega odmerka. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo zdravilo Vokanamet s 50 mg odmerkom kanagliflozina in potrebujejo

boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča tako, da prejmejo zdravilo Vokanamet s 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina, naj zdravilo Vokanamet začnejo jemati v odmerku, ki vsebuje enaka dnevna odmerka kanagliflozina in metformina, kot so ju že jemali, oziroma najbližji približek terapevtsko ustreznega odmerka metformina.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Vokanamet, velja razmisliti o prilagajanju odmerka kanagliflozina (kot dodatka k optimalnemu odmerku metformina).

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo odmerek zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina in potrebujejo boljši nadzor glikemije, velja razmisliti o povečanju odmerka zdravila Vokanamet, tako da vsebuje 150 mg kanagliflozina.

Pri povečevanju odmerka zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina na odmerek s 150 mg kanagliflozina je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, bolnikih z znano srčnožilno boleznijo in drugih bolnikih, pri katerih začetna, s kanagliflozinom povzročena diureza predstavlja nevarnost (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom jemanja zdravila Vokanamet je priporočljivo odpraviti hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila Vokanamet kot dodatnega zdravila k insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina (na primer sulfonilsečnin) je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo razmisliti o znižanju odmerka insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

Ker se metformin deloma izloča preko ledvic, delovanje ledvic pa je pri starostnikih pogosto zmanjšano, je treba zdravilo Vokanamet uporabljati toliko bolj previdno, kolikor starejši je bolnik. Za preprečevanje z metforminom povezane laktacidoze je poleg drugih ukrepov zlasti pri starostnikih treba redno ocenjevati delovanje ledvic. Upoštevati je treba tudi povečano tveganje za hipovolemijo pri uporabi kanagliflozina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina 60 ml/min do $< 90 \text{ ml/min}$ ni potrebno prilagajati odmerka.

Bolniki z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$) ne smejo uporabljati zdravila Vokanamet, ker vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporaba zdravila Vokanamet ni priporočena, ker zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Vokanamet.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vokanamet pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Zdravilo Vokanamet je treba jemati peroralno dvakrat na dan, z obrokom, da se zmanjša z metforminom povezane gastrointestinalne neželene učinke. Tablete je treba pogoltniti cele.

Če bolnik izpusti odmere, naj ga vzame takoj, ko se spomni, razen če je že skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj bolnik izpusti pozabljeni odmerek in vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Zmerna ali huda okvara ledvic (bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$), (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so dehidracija, huda okužba in šok (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot so srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt in šok.
- Okvara jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Vokanamet niso proučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, a resen presnovni zaplet (z veliko umrljivostjo, če ni takojšnjega zdravljenja), do katerega lahko pride zaradi kopičenja metformina. Do primerov laktacidoze, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali metformin, je prišlo zlasti pri sladkornih bolnikih s pomembno stopnjo ledvične odpovedi. Pogostnost laktacidoze je mogoče in tudi potrebno zmanjšati, in sicer s presojo drugih sočasnih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, prekomerno uživanje alkohola, okvara jeter in katera koli s hipoksijo povezana bolezen.

Diagnostika laktacidoze

Na možnost laktacidoze je treba pomisliti ob pojavu nespecifičnih znakov, kot so mišični krči in prebavne težave, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Kasneje lahko pride do acidotične dispneje, bolečin v trebuhu, hipotermije in kome. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in povečano razmerje laktat/piruvat. Pri sumu na metabolično acidozo je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9). Bolnike je treba poučiti o možnosti pojava in o simptomih laktacidoze.

Delovanje ledvic

Ker se metformin izloča preko ledvic, in kopičenje metformina lahko pospeši pojav laktacidoze, je treba ocenjeno glomerulno filtracijo ali očistek kreatinina določati pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem, in sicer:

- najmanj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- najmanj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (ali očistkom kreatinina) na spodnji meji normalnih vrednosti in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in poteka asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do zmanjšane delovanja ledvic, na primer pri uvajanju antihipertenzivnih ali diuretičnih zdravil in na začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina, kar lahko poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zdravljenje z zdravilom Vokanamet je treba prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg

Zdravilo Vokanamet vsebuje metformin, zato je treba zdravljenje z njim prekiniti 48 ur pred načrtovanim kirurškim posegom s splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po posegu oziroma po ponovni uvedbi prehranjevanja *per os* in samo pod pogojem, da je bilo potrjeno normalno delovanje ledvic.

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za neželene učinke, povezane s hipovolemijo

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi 300 mg odmerka opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih lahko s kanagliflozinom povzročeno zmanjšanje krvnega tlaka predstavlja nevarnost, kot so bolniki z znano srčnožilno boleznijo, bolniki, ki jemljejo antihipertenzive in imajo v anamnezi hipotenzijo, bolniki, ki jemljejo diuretike ali starostniki (≥ 65 let), je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zaradi hipovolemije so v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja s kanagliflozinom opazili večinoma majhno povprečno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bolj obsežnemu zmanjšanju znotrajžilnega volumna, kot je opisano v prejšnjem odstavku, so včasih opazili tudi bolj obsežno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (za $> 30\%$), kar se je sčasoma popravilo, in le redko je bila potrebna prekinitev zdravljenja s kanagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povedo o pojavu simptomov hipovolemije. Uporaba kanagliflozina ni priporočena pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke (glejte poglavje 4.5) ali pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi akutne bolezni (kot so gastrointestinalne bolezni).

Če pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vokanamet, pride do sočasnih težav, ki lahko povzročijo hipovolemijo (na primer nekatere gastrointestinalne bolezni), je priporočeno skrbno spremljanje volumskega statusa (na primer s telesnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s testi delovanja ledvic) in določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Če pride do hipovolemije med zdravljenjem z zdravilom Vokanamet, velja razmisliti o začasni prekinitvi uporabe zdravila Vokanamet, dokler se stanje ne izboljša. V primeru prekinitve zdravljenja je treba razmisliti o bolj pogostem spremljanju glikemije.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožujočimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno zvečano koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, huda žeja, težave z dihanjem, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost,

da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. V obeh primerih se lahko zdravljenje z zdravilom Vokanamet ponovno uvede, ko je stanje bolnikov stabilizirano.

Pred uvedbo zdravljenja s kanagliflozinom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Bolniki z večjim tveganjem za DKA so lahko bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z majhno koncentracijo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutnih bolezni, kirurških posegov ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je treba uporabljati zaviralce SGLT2 previdno.

Pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zdravljenja z zaviralci SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili ugotovljeni, zato se za zdravljenje teh bolnikov zdravilo Vokanamet ne sme uporabljati. Omejeni podatki kliničnih preskušanj kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, pojavi pogosto.

Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato pri bolnikih s predhodno povečanim hematokritom svetujemo previdnost.

Starostniki (≥ 65 let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, so pri zdravljenju s kanagliflozinom poročali o večji pogostosti s hipovolemijo povezanih neželenih učinkov (na primer položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju ocenjene glomerulne filtracije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Genitalne glivične okužbe

V skladu z mehanizmom zaviranja prenašalca SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) in povečanjem izločanja glukoze z urinom so v kliničnih študijah s kanagliflozinom poročali o vulvovaginalni kandidozi pri ženskah in o balanitisu ter balanopostitisu pri moških (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih moškega in ženskega spola, ki so imeli genitalno glivično okužbo v anamnezi, je bila verjetnost za razvoj okužbe večja. Do balanitisa oziroma balanopostitisa je prihajalo predvsem pri moških bolnikih, ki niso bili obrezani. V redkih primerih so poročali o fimozii in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo. Genitalne glivične okužbe so večinoma zdravili z lokalnimi antimikotiki, ki jih je bodisi predpisal zdravnik ali pa so se bolniki z njimi zdravili sami, zdravljenje z zdravilom Vokanamet pa so pri tem nadaljevali.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih razreda III po Newyorškem združenju za srce (NYHA - New York Heart Association) je izkušenj malo, pri bolnikih razreda NYHA IV v okviru kliničnih študij ni nobenih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

Laboratorijske preiskave urina

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vokanamet, je zaradi mehanizma delovanja kanagliflozina, rezultat testa prisotnosti glukoze v urinu pozitiven.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vokanamet z drugimi zdravili niso opravili, so pa tovrstne študije izvedli posebej z vsako učinkovino posamezno (s kanagliflozinom in z metforminom). Sočasna uporaba kanagliflozina (v odmerku 300 mg enkrat na dan) in metformina (v odmerku 2000 mg enkrat na dan) nima klinično pomembnega vpliva niti na farmakokinetiko kanagliflozina niti na farmakokinetiko metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Kanagliflozin lahko okrepi delovanje diuretikov in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba kanagliflozina pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke ni priporočena.

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina, kot je sulfonilsečnina, lahko povzročijo hipoglikemijo. Zato je za zmanjševanje tveganja za hipoglikemijo pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Vokanamet v nekaterih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Induktorji encimov (kot so šentjanževka [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir in efavirenz) lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost kanagliflozinu. Pri sočasni uporabi kanagliflozina z rifampicinom (ki je induktor številnih aktivnih prenašalcev in encimov, ki presnavljajo učinkovine) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC- Area Under the Curve) kanagliflozinu za 51% in znižanje najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) za 28%. Tako zmanjšanje izpostavljenosti kanagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o zvečanju odmerka zdravila Vokanamet tako, da bolnik prejme 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 50 mg dvakrat na dan in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Holestiramin lahko zmanjša izpostavljenost kanagliflozinu. Da bi zmanjšali morebitne motnje absorpcije, je treba kanagliflozin jemati najmanj 1 uro pred in 4-6 ur po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Študije medsebojnih delovanj kažejo, da metformin, hidroklorotiazid, peroralni kontraceptivi (etanilestradiol in levonorgestrol), ciklosporin in/ali probenecid ne vplivajo na farmakokinetiko kanagliflozina.

Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

Digoksin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 7 dni, z enkratnim odmerkom 0,5 mg digoksina in nato z 0,25 mg digoksina na dan, 6 dni, je povzročila povečanje AUC digoksina za 20% in zvišanje C_{max} digoksina za 36%, verjetno zaradi zaviranja P-glikoproteina. Opazili so, da kanagliflozin *in vitro* zavira P-gp. Bolnike, ki jemljejo digoksin ali druge kardiotonične glikozide (na primer digitoksin), je treba ustrezno spremljati.

Dabigatran

Učinka sočasne uporabe kanagliflozina (šibkega zaviralca P-gp) na dabigatran eteksilat (substrat P-gp) niso preučevali. Pri sočasni uporabi dabigatrana in kanagliflozina lahko pride do zvečanja koncentracij dabigatrana, zato je treba bolnika spremljati (za znake krvavitve ali anemije).

Simvastatin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 6 dni, z enkratnim odmerkom 40 mg simvastatina (ki je substrat CYP3A4) je povzročila povečanje AUC simvastatina za 12% in zvišanje njegove C_{max} za 9% ter povečanje AUC simvastatinske kisline za 18% in zvišanje njene C_{max} za 26%. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu oziroma simvastatinski kislini ni klinično pomembno.

Zaviranja BCRP v črevesju s kanagliflozinom ni mogoče izključiti, zato lahko pride do povečane izpostavljenosti zdravilom, ki jih prenaša BCRP (npr. nekateri statini, kot je rosuvastatin, in nekatere učinkovine za zdravljenje rakavih bolezni).

V študijah medsebojnih delovanj kanagliflozin v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, peroralnih kontraceptivov (etanilestradiol in levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida in varfarina.

Vpliv učinkovin na rezultate laboratorijskih preiskav

Preiskava 1,5-AG

Zaradi povečane količine z urinom izločene glukoze so vrednosti 1,5-dehidro-sorbitola (1,5-AG) lahko lažno zmanjšane. Meritve 1,5-AG za oceno uspešnosti nadzora glikemije so nezanesljive. Zato se pri bolnikih, ki jemljejo Vokanamet preiskave 1,5-AG ne sme uporabljati za oceno uspešnosti nadzora glikemije. Priporočamo, da se za dodatne podatke obrnete na izdelovalca testa 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinacije, ki niso priporočene

Alkohol

Zaradi učinkovine metformin v zdravilu Vokanamet, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebej v primeru stradanja, podhranjenosti ali okvare jeter) povečano tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol, se je treba izogibati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina in poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če

ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.4).

Kationska zdravila

Zaradi kompeticije za skupne ledvične tubulne transportne sisteme lahko pride do medsebojnega delovanja med metforminom in kationskimi zdravili, ki se skozi ledvice izločajo s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom). V študiji s sedmimi normalnimi zdravimi prostovoljci se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan za 50% povečala AUC metformina, njegovo C_{max} pa za 81%. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se s tubulno sekrecijo izločajo skozi ledvice, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Glukokortikoidi (s sistemskim ali z lokalnim vnosom), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogostejše, še posebej na začetku zdravljenja s temi zdravili. Odmerek zdravila, ki znižuje vrednost glukoze v krvi je treba med sočasno uporabo drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi prilagoditi po potrebi.

Zaradi zmožnosti zmanjšanja delovanja ledvic lahko diuretiki (zlasti diuretiki Henleyeve zanke) povečajo tveganje za razvoj z metforminom povezane laktacidoze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o samostojni uporabi kanagliflozina ali uporabi zdravila Vokanamet pri nosečnicah. Študije kanagliflozina na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za prirojene anomalije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali postnatalni razvoj mladičev (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vokanamet se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti.

Dojenje

Na doječih živalih niso izvedli nobene študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Vokanamet. Ni znano ali se kanagliflozin in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakološki/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se kanagliflozin oz. njegovi presnovki izločajo v mleko, kot tudi farmakološke učinke na dojene mladiče in mlade podgane, ki so bile izpostavljene kanagliflozinu (glejte poglavje 5.3). Metformin se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Med dojenjem se zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Vokanamet na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vpliva kanagliflozina ali metformina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vokanamet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo zdravilo Vokanamet kot dodatno zdravilo poleg insulina ali spodbujevalca izločanja insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

KANAGLIFLOZIN

Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali pri 10.285 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je 5.151 bolnikov prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Poleg tega so izvedli 18-tedensko, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II z dvakrat dnevnim odmerjanjem (kanagliflozin v odmerku 50 mg ali 150 mg kot dodano zdravilo metforminu v odmerku 500 mg). V študijo je bilo vključenih 279 bolnikov, od katerih jih je 186 prejelo kanagliflozin kot dodano zdravilo metforminu.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri $\geq 0,5\%$ vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi), v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (glejte preglednico 1) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 1 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij (n = 2.313). V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom nadzorovanih študij^a in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	neželen učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom in sulfonilsečnino
občasni	dehidracija*
redki	diabetična ketoacidoza**

Bolezni živčevja	
občasni	položajna omotica*, sinkopa*
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
Bolezni prebavil	
pogosti	obstipacija, žeja ^b , navzea
Bolezni kože in podkožja	
občasni	izpuščaj ^c , urtikarija
neznana	angioedem ^d
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	zlom kosti ^e
Bolezni sečil	
pogosti	poliurija ali polakisurija ^f , okužba sečil (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
občasni	ledvična odpoved (zaradi izgube tekočine)
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza ^g
pogosti	balanitis ali balanopostitis ^h
Preiskave	
pogosti	Dislipidemija ^j , povečan hematokrit ^{*,j}
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^{*,k} , povečana koncentracija sečnine v krvi ^{*,l} , povečana koncentracija kalija v krvi ^{*,m} , povečana koncentracija fosfata v krvi ⁿ

-
- * v povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4.
- ** glejte poglavje 4.4.
- a Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od ≥ 50 do ≤ 80 let]; bolnikov s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.
- b Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.
- c Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.
- d Na osnovi izkušenj s kanagliflozinom v obdobju trženja zdravila.
- e O zlomu kosti so poročali pri 0,7% pri 100 mg kanagliflozina, 0,6% pri 300 mg kanagliflozina in 0,3% pri placebu. Dodatni podatki so navedeni v nadaljevanju v poglavju Zlom kosti.
- f Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujno po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.
- g Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.
- h Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.
- i Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.
- j Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.
- k Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.
- l Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.
- m Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.
- n V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v povezavi s hipovolemijo

V analizi združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij je bila pogostnost vseh neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije, dehidracije in sinkope) 1,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 1,3% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,1% pri uporabi placeba. V dveh aktivno nadzorovanih študijah je bila pogostnost teh neželenih učinkov pri zdravljenju s kanagliflozinom podobna kot pri uporabi primerjalnih zdravil.

V posebni študiji kardiovaskularnih učinkov, v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo, 2,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 4,6% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,9% pri uporabi placeba.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov ($n = 9.439$) iz osmih nadzorovanih študij faze III z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 3,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,8% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 4,7% v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² oziroma z očištkom kreatinina od 30 do < 60 ml/min je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,1% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let, je bila pogostnost teh

neželenih učinkov 4,9% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,7% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V posebni kardiovaskularni študiji in po podatkih združene analize pogostnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenega učinka, povezanega s hipovolemijo, in pogostnost resnih neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, nista bili povečani zaradi zdravljenja s kanagliflozinom.

Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

Pri uporabi zdravila v monoterapiji ali kot dodatka metforminu je bila v zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, pogostnost hipoglikemije majhna (približno 4%). Pri dodajanju kanagliflozina insulinu so hipoglikemijo opazili pri 49,3% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 48,2% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 36,8% bolnikov, ki so prejeli placebo, hudo hipoglikemijo so opazili pri 1,8%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 2,7% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju zdravila sulfonilsečnini so hipoglikemijo opazili pri 4,1%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 12,5% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli s placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Genitalne glivične okužbe

O vulvovaginalni kandidozi (vključno z vulvovaginitisom in vulvovaginalno glivično okužbo) so poročali pri 10,4% bolnic s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 11,4% bolnic s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 3,2% bolnic, ki so prejemale placebo. Do večine poročil o vulvovaginalni kandidozi je prišlo v prvih štiri mesecih zdravljenja s kanagliflozinom. Med bolnicami, ki so jemale kanagliflozin, je pri 2,3% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,7% vseh bolnic prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi vulvovaginalne kandidoze (glejte poglavje 4.4).

O kandidoznem balanitisu oziroma balanopostitisu so med bolniki moškega spola poročali pri 4,2% bolnikov s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in pri 3,7% bolnikov s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin, je pri 0,9% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,5% vseh bolnikov moškega spola prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa oziroma balanopostitisa. Poročali so o redkih primerih fimoze in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

O okužbah sečil so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blago do zmerno izražena, pogostnost resnih neželenih učinkov pri tem ni bila povečana. Bolniki so se odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov pri 4.327 bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem zanjo, je bila pojavnost za zlom kosti (preračunana na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) 1,6 pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 5.800 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo, razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino niso opazili. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz osmih s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij je bil varnostni profil zdravila pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Pogostnosti teh neželenih učinkov so bile 4,9% pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 8,7% pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 2,6%

v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije je bilo -3,6% oziroma -5,2% pri uporabi kanagliflozina v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-3,0%) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Metformin

V preglednici 2 so po organskih sistemih in po kategoriji pogostnosti navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin samostojno, niso pa teh neželenih učinkov opazili pri bolnikih, ki so prejeli kanagliflozin. Razporeditev po kategorijah pogostnosti temelji na podatkih, ki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za metformin.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov metformina, ugotovljena iz podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	neželen učinek
Pogostnost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo redki	laktacidoza, pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^a
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	motnje okušanja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	gastrointestinalni simptomi ^b
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo redki	rdečina, srbenje, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo redki	patološke vrednosti jetrnih testov, hepatitis

^a Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar pa le zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B₁₂ (npr. megaloblastno anemijo).

^b Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavljajo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kanagliflozin

Zdrave osebe so večinoma dobro prenašale enkratne odmerke do 1.600 mg kanagliflozina, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pa odmerke 300 mg dvakrat na dan v obdobju 12 tednov.

Metformin

Pri odmerjanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g niso opazili hipoglikemije, je pa v teh pogojih prišlo do laktacidoze. Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Vokanamet je smiselno začeti z običajnimi podpornimi ukrepi, kot so odstranjevanje neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje bolnika in uvedba kliničnih ukrepov skladno z bolnikovo klinično sliko. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa. S 4-urno hemodializo se je kanagliflozin izločil v zanemarljivo

majhnem obsegu. Ni pričakovati, da bi kanagliflozin iz telesa lahko odstranjevali s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD16.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vokanamet je kombinacija dveh učinkovin, ki znižujeta koncentracijo glukoze v krvi in imata med seboj različen, a komplementaren mehanizem delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: kanagliflozina, ki je zaviralec prenašalca SGLT2, in metforminjevega klorida iz skupine bigvanidov.

KANAGLIFLOZIN

Prenašalni protein za natrij in glukozo v ledvicah 2 (SGLT2 - sodium-glucose co-transporter 2), ki je prisoten v proksimalnih ledvičnih tubulih, je odgovoren za večji del reabsorpcije filtrirane glukoze iz svetline ledvičnega tubula. Pokazalo se je, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo obseg reabsorpcije glukoze v ledvicah povečan, kar lahko prispeva k vztrajno zvišani koncentraciji glukoze v krvi. Kanagliflozin je peroralno aktiven zaviralec prenašalca SGLT2. Z zaviranjem prenašalca SGLT2 kanagliflozin zmanjša reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža prag za izločanje glukoze v ledvicah (RT_G - renal threshold for glucose), s tem pa poveča izločanje glukoze z urinom (UGE-urinary glucose excretion) in z mehanizmom, ki ni odvisen od insulina, zniža zvišane koncentracije glukoze v plazmi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano izločanje glukoze z urinom zaradi zaviranja prenašalca SGLT2 se kaže tudi z osmotsko diurezo. Diuretični učinek povzroča znižanje sistoličnega krvnega tlaka. Poleg tega povečano izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo kalorij in s tem zmanjšanje telesne mase, kar so dokazali v študijah z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Delovanje kanagliflozina na povečanje izločanja glukoze z urinom, s čimer neposredno zmanjša koncentracijo glukoze v plazmi, je neodvisno od insulina. V kliničnih študijah s kanagliflozinom so opazili izboljšanje ocene modela homeostaze za delovanje celic beta (model HOMA) in izboljšan odziv celic beta s sekrecijo insulina na stimulacijo z mešanim obrokom hrane.

V študijah faze III je odmerek 300 mg kanagliflozina pred obrokom enkrat na dan omogočil bolj obsežno zmanjšanje nihanja koncentracije glukoze v krvi po obroku kot odmerek 100 mg enkrat na dan. Do takega delovanja odmerka 300 mg kanagliflozina lahko pride deloma zaradi lokalnega zaviranja prenašalca SGLT1 v črevesju (pomembnega črevesnega prenašalca glukoze), ki je povezano s prehodno visoko koncentracijo kanagliflozina v svetlini črevesa, preden se zdravilo absorbira (kanagliflozin je šibak zaviralec prenašalca SGLT1). Študije niso pokazale, da bi kanagliflozin povzročal malabsorpcijo glukoze.

METFORMIN

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja izločanja insulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo,
- v mišicah poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze
- in upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena in povečuje transportno zmožnost membranskih glukoznih prenašalcev GLUT-1 in GLUT-4.

Pri ljudeh ima metformin, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugodne učinke na presnovo lipidov. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov, kar so dokazali v nadzorovanih srednje dolgih oziroma dolgotrajnih kliničnih študijah pri uporabi terapevtskih odmerkov metformina.

Farmakodinamični učinki kanagliflozina

Po odmerjanju posameznih in večkratnih peroralnih odmerkov kanagliflozina bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 so opazili od odmerka odvisno znižanje praga za izločanje glukoze v ledvicah in povečano izločanje glukoze z urinom. V študijah faze I so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z začetno vrednostjo praga za izločanje glukoze v ledvicah približno 13 mmol/l pri meritvi 24 ur po 300 mg odmerku opazili največje znižanje tega praga na približno 4 mmol/l do 5 mmol/l, kar kaže, da je tveganje za hipoglikemijo zaradi zdravljenja majhno. V vseh študijah faze I je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli kanagliflozin bodisi v odmerku 100 mg ali 300 mg enkrat na dan, znižanje praga za izločanje glukoze povzročilo povečano izločanje glukoze z urinom, ki je znašalo od 77 g/dan do 119 g/dan. Tako izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta se znižan prag za izločanje glukoze in povečano izločanje glukoze z urinom ohranila v celotnem 26-tedenskem obdobju odmerjanja. Opazili so zmerno povečanje volumna dnevno izločenega urina (večinoma za < 400 ml do 500 ml), ki pa se je v nekaj dneh po odmerjanju zmanjšalo. Kanagliflozin je prehodno povečal izločanje sečne kisline z urinom (1. dan za 19% v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, nato pa se je to povečanje postopoma zmanjševalo na 6% 2. dne in na 1% 13. dne). To je spremljalo vztrajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu za približno 20%.

Klinična učinkovitost in varnost

Sočasno uporabo kanagliflozina in metformina so preučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili.

Študij klinične učinkovitosti zdravila Vokanamet niso izvedli. Pri zdravih osebah pa so dokazali, da je zdravilo Vokanamet bioekvivalentno kanagliflozinu in metforminu, ki so ju preiskovancem odmerjali sočasno v obliki ločenih tablet.

KANAGLIFLOZIN

V devetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka kanagliflozina na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.285 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi jih je 5.151 prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Med bolniki, ki so prejeli kanagliflozin, je bila pripadnost različnim rasam naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 4% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. 16% bolnikov je bilo latinskoameriškega izvora. Približno 58% bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,6 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.082 bolnikov starih najmanj 65 let, 510 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

S placebo nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot tretirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravlilo pri zdravljenju z insulinom (preglednica 3). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}) z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg

tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

Prgelednica 3: Rezultati učinkovitosti iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij^a

Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina		placebo + metformin in sulfonilsečnina (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	43,2	56,6	18,0
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom ^d (18 tednov)			
	kanagliflozin + insulin		placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	19,8	24,7	7,7

telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5% IZ)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili ali brez njih)

Poleg zgoraj prikazanih študij so izvedli še 18-tedensko podštudijo z dvotirnim zdravljenjem s sulfonilsečnino in 26-tedensko študijo s trotirnim zdravljenjem z metforminom in pioglitazonom, katerih rezultati glede učinkovitosti zdravila pri urejanju glikemije so večinoma primerljivi z rezultati drugih študij.

V usmerjeni študiji so dokazali, da je sočasna uporaba kanagliflozina v odmerku 50 mg oziroma 150 mg dvakrat na dan v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom povzročila klinično pomembne in statistično značilne rezultate nadzora glikemije v primerjavi s placebom, vključno z odstotkom bolnikov, ki so dosegli $HbA_{1c} < 7\%$, spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in zmanjšanjem telesne mase, kot je prikazano v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti kanagliflozina, pri odmerjanju dvakrat na dan v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah^a

	kanagliflozin		placebo (n = 93)
	50 mg dvakrat na dan (n = 93)	150 mg dvakrat na dan (n = 93)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,63	7,53	7,66
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,45	-0,61	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
% bolnikov, ki so dosegli HbA _{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	90,59	90,44	90,37
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,2	-0,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d $p = 0,013$ v primerjavi s placebom

Študije nadzorovane z učinkovino

Kanagliflozin so primerjali z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom, s sitagliptinom v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino (preglednica 5). 100 mg kanagliflozina je v kombinaciji z metforminom povzročilo podobno znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid, odmerek 300 mg pa večje znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid ($p < 0,05$), kar dokazuje neinferiornost kanagliflozina. Do najmanj ene hipoglikemije v 52 tednih zdravljenja je prišlo pri manjšem deležu bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina

enkrat na dan (5,6%) oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (4,9%), kot pri zdravljenju z glimepiridom (34,2%). V študiji, v kateri so primerjali odmerke 300 mg kanagliflozina enkrat na dan z odmerkom 100 mg sitagliptina pri tretirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, so dokazali neinferiornost ($p < 0,05$) kanagliflozina in superiorno zmanjšanje odstotka HbA_{1c} ($p < 0,05$) v primerjavi s sitagliptinom. Pogostnost hipoglikemij pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan je bila 40,7%, pri uporabi 100 mg sitagliptina pa 43,2%. Poleg tega so opazili tudi pomembno zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z glimepiridom in s sitagliptinom.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz kliničnih študij nadzorovanih z učinkovino

V primerjavi z glimepiridom pri dvotirnem zdravljenju z metforminom (52 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (s titracijo) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,78	7,79	7,83
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,82	-0,93	-0,81
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	86,8	86,6	86,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-4,2	-4,7	1,0
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
V primerjavi s sitagliptinom pri tretirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino (52 tednov)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 377)		sitagliptin 100 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 378)
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,12		8,13
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,03		-0,66
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA1c < 7%	47,6		35,3
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	87,6		89,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,5		0,3
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

-
- ^a populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije
- ^b $p < 0,05$
- ^c N/A: navedba ni smiselna
- ^d $p < 0,001$

Posebne skupine bolnikov

V dveh študijah, ki so ju izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieti, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

Starejši bolniki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov je bilo skupno vključenih 714 bolnikov, starih od ≥ 55 do ≤ 80 let (227 bolnikov je bilo starih od 65 do < 75 let, 46 bolnikov je bilo starih od 75 do < 80 let), njihova glikemija ni bila ustrezno urejena z dotedanjim načinom zdravljenja sladkorne bolezni (z antihiperglikemičnimi zdravili in/ali dieto ter telesno dejavnostjo). Pri bolnikih so opazili statistično značilno ($p < 0,001$) spremembo odstotka HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti glede na placebo za -0,57% oziroma -0,70% pri uporabi odmerka 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma povzročil povprečno spremembo koncentracije glukoze v plazmi na tešče glede na placebo od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Navedena znižanja so se ohranila v celotnem obdobju zdravljenja in so dosegala skoraj največji obseg po prvem dnevu zdravljenja.

Koncentracije glukoze po obroku

Po stimulaciji z mešanim obrokom je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v kombinaciji z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma zmanjšal koncentracije glukoze v krvi po obroku (PPG- postprandial glucose) od izhodišča v primerjavi s placebom za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in za -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Kanagliflozin je znižal koncentracijo glukoze pred obrokom in zmanjšal obseg nihanj koncentracij glukoze po obroku.

Telesna masa

Kanagliflozin kot dodatno zdravilo v okviru dvotirnega ali trotirnega zdravljenja z metforminom je v odmerku 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan po 26 tednih povzročil statistično značilno odstotno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom. V dveh 52-tedenskih aktivno nadzorovanih študijah, v katerih so kanagliflozin primerjali z glimepiridom oziroma s sitagliptinom, je 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom povzročilo trajno in statistično značilno zmanjšanje telesne mase s povprečno spremembo odstotka telesne mase -4,2% oziroma -4,7% v primerjavi z uporabo kombinacije glimepirida in metformina (1,0%). 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino je v povprečju spremenilo telesno maso za -2,5% v primerjavi s sitagliptinom v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino (za 0,3%).

Pri podskupini bolnikov ($n = 208$), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljene visceralne maščobe približno enaka količini podkožne trebušne maščobe. 211 bolnikov iz klinične študije s starejšimi bolniki je sodelovalo v podskupini, v kateri so bolnikom analizirali sestavo telesa z metodo DEXA. Analiza je pokazala, da je v primerjavi s placebom približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase zaradi

kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe. Pomembnih sprememb kostne gostote v trabekularni in kortikalni kostnini ni bilo.

Kardiovaskularna varnost

Vnaprej dogovorjeno vmesno metaanalizo domnevnih večjih kardiovaskularnih dogodkov so izvedli na podatkih 9.632 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz kliničnih študij faze II in III, med katerimi je tudi 4.327 bolnikov (44,9%), ki imajo katero od kardiovaskularnih bolezni ali pa povečano tveganje za kardiovaskularne bolezni in so vključeni v kardiovaskularno študijo, ki še poteka. Razmerje ogroženosti za skupni primarni cilj opazovanja (čas do dogodka, ki je lahko kardiovaskularna smrt, možganska kap, ki jo bolnik preživi, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali nestabilna angina pectoris, zaradi katere je treba bolnika sprejeti v bolnišnico) pri uporabi kanagliflozina (skupaj za oba odmerka) *proti* kombinirani vrednosti pri vseh primerjalnih zdravlilih skupaj, vključno s placebom, je bilo 0,91 (95% IZ: 0,68; 1,22), kar pomeni, da ni nobenih dokazov, da bi bilo pri uporabi kanagliflozina tveganje za kardiovaskularne dogodke večje kot pri uporabi primerjalnih zdravil. Razmerji ogroženosti za odmerek 100 mg in 300 mg enkrat na dan sta bili podobni.

Krvni tlak

Po rezultatih analize podatkov štirih, 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih študij ($n = 2.313$) je zdravljenje s 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (znižanje za -0,1 mmHg). Učinek na diastolični krvni tlak je bil manjši s povprečnim znižanjem za -2,1 mmHg pri 100 mg in kanagliflozina enkrat na dan, -2,5 mmHg pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z znižanjem za -0,3 mmHg pri placebo. Pri tem ni bilo opazne spremembe srčne frekvence.

Bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$

V podštudiji z bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$ so se pri monoterapiji s kanagliflozinom vrednosti HbA_{1c} (niso bile prirejene glede na placebo) zmanjšale za -2,13% od izhodiščne vrednosti pri odmerku 100 mg enkrat na dan in za -2,56% pri odmerku 300 mg enkrat na dan.

METFORMIN

V prospektivni randomizirani študiji sladkorne bolezni (UKPDS - UK Prospective Diabetes Study) so ugotovili dolgoročno korist intenzivnega urejanja glikemije pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodka/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celokupno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodka/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom, 18,9 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vokanamet za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo VOKANAMET

S študijami bioekvivalence pri zdravih osebah so dokazali, da so kombinirane tablete zdravila Vokanamet jakosti 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg in 150 mg/1.000 mg bioekvivalentne sočasnemu odmerjanju ustreznih odmerkov kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Odmerjanje zdravila Vokanamet 150 mg/1.000 mg skupaj s hrano ni vplivalo na celotno izpostavljenost kanagliflozinu. Pri odmerjanju skupaj s hrano se AUC metformina ni spremenila, povprečna najvišja koncentracija metformina pa se je znižala za 16%. Pri obeh sestavinah so po hranjenju opazili podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi (2 uri za kanagliflozin in 1 ura za metformin). Navedene spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Za metformin je priporočeno jemanje ob obroku za zmanjšanje pogostosti gastrointestinalnih neželenih učinkov, zato tudi za zdravilo Vokanamet velja priporočilo jemanja ob obroku, s čimer se zmanjša možnost, da bi zdravilo slabo prenašali zaradi vsebnosti metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetika kanagliflozina je v bistvu enaka pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri zdravih osebah je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg oziroma 300 mg prišlo do hitre absorpcije kanagliflozina, pri čemer je do najvišje koncentracije v plazmi prišlo 1 do 2 uri po odmerjanju (mediana vrednost T_{max}). Najvišja koncentracija kanagliflozina v plazmi (C_{max}) in njegova AUC sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 50 mg do 300 mg. Navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) (izražen kot povprečna vrednost $\pm$ standardna deviacija) je bil $10,6 \pm 2,13$ ure oziroma $13,1 \pm 3,28$ ure pri odmerku 100 mg oziroma 300 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 4 do 5 dneh odmerjanja 100 mg do 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Farmakokinetika kanagliflozina ni odvisna od časa odmerjanja, po večkratnih odmerkih 100 mg in 300 mg pa je prišlo do kopičenja kanagliflozina v plazmi v obsegu do 36%.

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je kanagliflozin mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je bil povprečen volumen porazdelitve kanagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) po enkratni intravenski infuziji 119 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Kanagliflozin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (v 99%), večinoma na albumine. Vezava na beljakovine ni odvisna od koncentracije kanagliflozina v plazmi. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine v plazmi ni pomembno spremenjena.

Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavna presnovna pot izločanja kanagliflozina, in sicer večinoma poteka z encimoma UGT1A9 in UGT2B4, pri čemer nastaneta dva neaktivna O-glukuronidna presnovka. Obseg z encimom CYP3A4 posredovanega (oksidativnega) metabolizma kanagliflozina pri ljudeh je majhen (znaša približno 7%).

V *in vitro* študijah kanagliflozin pri odmerkih, višjih od terapevtskih, ni niti zaviral izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ali CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti induciral CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* niso opazili klinično pomembnega učinka na CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [^{14}C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki hidroksiliranega metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

Približno 33% danega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z urinom, največ v obliki O-glukuronidnih presnovkov (30,5%). V urinu se je izločil manj kot 1% odmerka nespremenjenega kanagliflozina. Ledvični očistek pri odmerkih 100 mg in 300 mg je znašal od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je učinkovina z majhnim očistkom, saj je njegov povprečni sistemski očistek pri zdravih osebah po intravenskem odmerjanju približno 192 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V odprti študiji s posameznimi odmerki so ocenjevali farmakokinetične lastnosti kanagliflozina v odmerku 200 mg pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic (po klasifikaciji glede na očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi) v primerjavi z zdravimi osebami. V študijo je bilo vključenih 8 oseb z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina ≥ 80 ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 50 ml/min do < 80 ml/min), 8 oseb z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 ml/min do < 50 ml/min), 8 oseb s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) in 8 oseb s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo.

Najvišja koncentracija ($C_{\max}$) kanagliflozina je bila zmerno zvišana pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic, in sicer za 13%, za 29% oziroma za 29%, pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, pa ni bila zvišana. Pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic je bila AUC kanagliflozina v plazmi povečana za približno 17%, 63% oziroma 50% v primerjavi z zdravimi osebami, AUC bolnikov s končno ledvično odpovedjo pa je bila podobna AUC pri zdravih osebah.

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani v zanemarljivo majhnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja $C_{\max}$ kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC_{∞} kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

Navedene razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Starostniki (≥ 65 let)

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko kanagliflozina (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Študij za ugotavljanje farmakokinetičnih lastnosti kanagliflozina pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri nosilcih UGT1A9*1/*3 za 26% in pri nosilcih UGT2B4*2/*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti

kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9*3/*3, pogostnost < 0,1%), vendar tega niso preiskovali.

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike spol, rasa/etnična pripadnost in indeks telesne mase niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko kanagliflozina.

METFORMIN

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji tablete z metforminijevim kloridom je C_{max} dosežen po približno 2,5 ure (T_{max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500 miligramske oziroma 850-miligramske tablete z metforminijevim kloridom približno 50-60%. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30%.

Po peroralnem odmerjanju je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja dosežejo koncentracije v plazmi stanje dinamičnega ravnovesja v 24-48 urah, in so večinoma manjše od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih študijah C_{max} tudi pri najvišjih odmerkih ni presegal 5 µg/ml.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po zaužitju 850-miligramske tablete je bila največja koncentracija v plazmi manjša za 40%, AUC za 25%, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od največje koncentracije v plazmi, nastopi pa ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni predelek porazdelitve. Povprečni V_d je znašal 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur.

Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, kar povzroči zvišane koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: Po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih enak kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: Podatki se nanašajo na eno študijo. Po večkratnem odmerjanju 500 mg dvakrat na dan 7 dni je bil pri pediatričnih bolnikih C_{max} manjši za 33%, AUC_{0-t} pa za 40% v primerjavi z vrednostmi pri odraslih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Te ugotovitve nimajo večjega kliničnega pomena, ker je treba odmerek vedno prilagoditi glede na urejenost glikemije pri posameznemu bolniku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kanagliflozin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenostih, ki so do 19-krat presegale izpostavljenosti pri ljude, pri največjem priporočenem odmerku (MRHD-Maximum Recommended Human Dose) pri podganah kanagliflozin ni imel učinka na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 73-krat in 19-krat večje od kliničnih pri odmerkih 100 mg in 300 mg, opazili zakasnitev osifikacije metatarzalnih kosti. Ali lahko zakasnitve osifikacije pripišemo vplivu kanagliflozina na homeostazo kalcija, ki so ga opazili pri odraslih podganah, ni znano.

Kanagliflozin, ki so ga v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja dajali samicam od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije, je v odmerkih > 30 mg/kg/dan, ki so bili toksični za samico ($\geq 5,9$ -krat večja izpostavljenost, kot pri ljudeh pri MHRD) povzročil zmanjšano telesno maso mladičev moškega in ženskega spola. Pri samicah je bila toksičnost omejena na zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Študija pri podganih mladičih, ki so jim dajali kanagliflozin od 1. do 90. dne po skotitvi, ni pokazala povečane občutljivosti v primerjavi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah. Pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat in 0,6-krat presegale klinične izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg in 300 mg so opazili razširjenje ledvičnega meha, pri čemer niso opazili učinka te spremembe (NOEL-No Observed Effect Level). Opisana sprememba se v 1-mesečnem obdobju brez jemanja zdravila ni popolnoma izboljšala. Opažene spremembe na ledvicah podganih mladičev lahko najverjetneje pripišemo zmanjšani sposobnosti razvijajočih se ledvic podgan, da izločijo s kanagliflozinom povzročene povečane količine urina, saj funkcionalni razvoj podganih ledvic poteka še v 6. tednu starosti.

V dvoletni študiji kanagliflozin pri odmerjanju 10, 30 ali 100 mg/kg ni povečal pogostnosti pojavljanja tumorjev pri mišjih samcih in samicah. Najvišji odmerek 100 mg/kg predstavlja do 14-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Kanagliflozin je v vseh preskušanih odmerkih (10, 30 in 100 mg/kg) povečal pogostnost tumorja Leydigovih celic v modih pri podganih samcih, pri čemer najnižji odmerek 10 mg/kg predstavlja približno 1,5-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Višji odmerki kanagliflozina (100 mg/kg) so pri podganih samcih in samicah povečali pogostnost feokromocitoma in tumorjev ledvičnih tubulov. Glede na AUC izpostavljenosti zdravilu je odmerek brez opaženega učinka (NOEL) 30 mg/kg/dan za feokromocitom in tumorje ledvičnih tubulov predstavljal približno 4,5-krat večjo izpostavljenost zdravilu kot klinični odmerek 300 mg. Na podlagi izsledkov predkliničnih in kliničnih mehanističnih študij velja, da so tumorji Leydigovih celic, tumorji ledvičnih tubulov in feokromocitomi specifični za podgane. Kaže, da do tumorjev ledvičnih tubulov in feokromocitomov, ki jih pri podganah povzroča kanagliflozin, prihaja zaradi malabsorpcije ogljikovih hidratov, do katere pride zaradi zaviralnega delovanja kanagliflozina na črevesni prenašalec SGLT1 v črevesju podgan. Izsledki mehanističnih kliničnih študij pri odmerkih kanagliflozina, ki do 2-krat presegajo najvišji priporočen klinični odmerek, ne kažejo, da bi pri ljudeh prihajalo do malabsorpcije ogljikovih hidratov. Tumorji Leydigovih celic so povezani zvišanjem koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), kar je že znan mehanizem tvorbe tumorja Leydigovih celic pri podganah. V 12-tedenski klinični študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni zvišala.

Metformin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ocena tveganja za okolje: Klinična uporaba obeh učinkovin zdravila Vokanamet, kanagliflozina in metformina, predvidoma ne vpliva na okolje.

Kanagliflozin/Metformin

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je uporaba samo metformina (300 mg/kg/dan) preprečila zakostenevanje oziroma povzročila nepopolno zakostenevanje, medtem ko samostojna uporaba kanagliflozina (60 mg/kg/dan) ni imela nobenega učinka. Pri odmerjanju kombinacije kanagliflozin/metformin v odmerku 60/300 mg/kg/dan (pri izpostavljenosti, ki je bila 11-krat oziroma 13-krat večja od klinične izpostavljenosti kanagliflozinu oziroma metforminu pri odmerkih 300/2000 mg) so bili učinki bolj izraženi kot pri uporabi samo metformina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

50 mg/1.000 mg:
makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, indukcijsko zataljeno folijo in sušilnim sredstvom.

Plastenka vsebuje 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj:

1 x 20 filmsko obloženih tablet

1x 60 filmsko obloženih tablet

180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/918/004 (20 tablet)

EU/1/14/918/005 (60 tablet)

EU/1/14/918/006 (180 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tableta s takojšnjim sproščanjem je svetlo rumena, ovalna, dolga 21 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "418" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vokanamet je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2, kot dodatno zdravljenje ob ustrezni dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- pri bolnikih, pri katerih glikemija s samostojno uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo ni dovolj urejena,
- pri bolnikih, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo, skupaj z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili, kar vključuje insulin (za razpoložljive podatke o različnih vrstah dodatnega zdravljenja glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1),
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Vokanamet je treba prilagoditi trenutnemu bolnikovemu režimu za zniževanje koncentracije glukoze v krvi, učinkovitosti in prenašanju zdravila, z uporabo priporočenega peroralnega 100 mg ali 300 mg odmerka kanagliflozina na dan, pri čemer se ne sme preseči največjega priporočenega dnevnega odmerka metformina.

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina, naj s priporočenim začetnim odmerkom zdravila Vokanamet prejmejo kanagliflozin v odmerku 50 mg dvakrat na dan in metformin v odmerku, ki so ga jemali do tedaj, oziroma v najbližjem približku terapevtsko ustreznega odmerka. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo zdravilo Vokanamet s 50 mg odmerkom kanagliflozina in potrebujejo

boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča tako, da prejmejo zdravilo Vokanamet s 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina, naj zdravilo Vokanamet začnejo jemati v odmerku, ki vsebuje enaka dnevna odmerka kanagliflozina in metformina, kot so ju že jemali, oziroma najbližji približek terapevtsko ustreznega odmerka metformina.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Vokanamet, velja razmisliti o prilagajanju odmerka kanagliflozina (kot dodatka k optimalnemu odmerku metformina).

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo odmerek zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina in potrebujejo boljši nadzor glikemije, velja razmisliti o povečanju odmerka zdravila Vokanamet, tako da vsebuje 150 mg kanagliflozina.

Pri povečevanju odmerka zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina na odmerek s 150 mg kanagliflozina je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, bolnikih z znano srčnožilno boleznijo in drugih bolnikih, pri katerih začetna, s kanagliflozinom povzročena diureza predstavlja nevarnost (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom jemanja zdravila Vokanamet je priporočljivo odpraviti hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila Vokanamet kot dodatnega zdravila k insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina (na primer sulfonilsečnin) je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo razmisliti o znižanju odmerka insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

Ker se metformin deloma izloča preko ledvic, delovanje ledvic pa je pri starostnikih pogosto zmanjšano, je treba zdravilo Vokanamet uporabljati toliko bolj previdno, kolikor starejši je bolnik. Za preprečevanje z metforminom povezane laktacidoze je poleg drugih ukrepov zlasti pri starostnikih treba redno ocenjevati delovanje ledvic. Upoštevati je treba tudi povečano tveganje za hipovolemijo pri uporabi kanagliflozina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina 60 ml/min do $< 90 \text{ ml/min}$ ni potrebno prilagajati odmerka.

Bolniki z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$) ne smejo uporabljati zdravila Vokanamet, ker vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporaba zdravila Vokanamet ni priporočena, ker zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Vokanamet.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vokanamet pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Zdravilo Vokanamet je treba jemati peroralno dvakrat na dan, z obrokom, da se zmanjša z metforminom povezane gastrointestinalne neželene učinke. Tablete je treba pogoltniti cele.

Če bolnik izpusti odmere, naj ga vzame takoj, ko se spomni, razen če je že skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj bolnik izpusti pozabljeni odmerek in vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Zmerna ali huda okvara ledvic (bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$), (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so dehidracija, huda okužba in šok (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot so srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt in šok.
- Okvara jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Vokanamet niso proučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, a resen presnovni zaplet (z veliko umrljivostjo, če ni takojšnjega zdravljenja), do katerega lahko pride zaradi kopičenja metformina. Do primerov laktacidoze, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali metformin, je prišlo zlasti pri sladkornih bolnikih s pomembno stopnjo ledvične odpovedi. Pogostnost laktacidoze je mogoče in tudi potrebno zmanjšati, in sicer s presojo drugih sočasnih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, prekomerno uživanje alkohola, okvara jeter in katera koli s hipoksijo povezana bolezen.

Diagnostika laktacidoze

Na možnost laktacidoze je treba pomisliti ob pojavu nespecifičnih znakov, kot so mišični krči in prebavne težave, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Kasneje lahko pride do acidotične dispneje, bolečin v trebuhu, hipotermije in kome. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in povečano razmerje laktat/piruvat. Pri sumu na metabolično acidozo je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9). Bolnike je treba poučiti o možnosti pojava in o simptomih laktacidoze.

Delovanje ledvic

Ker se metformin izloča preko ledvic, in kopičenje metformina lahko pospeši pojav laktacidoze, je treba ocenjeno glomerulno filtracijo ali očistek kreatinina določati pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem, in sicer:

- najmanj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- najmanj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (ali očistkom kreatinina) na spodnji meji normalnih vrednosti in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in poteka asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do zmanjšane delovanja ledvic, na primer pri uvajanju antihipertenzivnih ali diuretičnih zdravil in na začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina, kar lahko poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zdravljenje z zdravilom Vokanamet je treba prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg

Zdravilo Vokanamet vsebuje metformin, zato je treba zdravljenje z njim prekiniti 48 ur pred načrtovanim kirurškim posegom s splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po posegu oziroma po ponovni uvedbi prehranjevanja *per os* in samo pod pogojem, da je bilo potrjeno normalno delovanje ledvic.

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za neželene učinke, povezane s hipovolemijo

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi 300 mg odmerka opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih lahko s kanagliflozinom povzročeno zmanjšanje krvnega tlaka predstavlja nevarnost, kot so bolniki z znano srčnožilno boleznijo, bolniki, ki jemljejo antihipertenzive in imajo v anamnezi hipotenzijo, bolniki, ki jemljejo diuretike ali starostniki (≥ 65 let), je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zaradi hipovolemije so v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja s kanagliflozinom opazili večinoma majhno povprečno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bolj obsežnemu zmanjšanju znotrajžilnega volumna, kot je opisano v prejšnjem odstavku, so včasih opazili tudi bolj obsežno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (za $> 30\%$), kar se je sčasoma popravilo, in le redko je bila potrebna prekinitev zdravljenja s kanagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povedo o pojavu simptomov hipovolemije. Uporaba kanagliflozina ni priporočena pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke (glejte poglavje 4.5) ali pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi akutne bolezni (kot so gastrointestinalne bolezni).

Če pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vokanamet, pride do sočasnih težav, ki lahko povzročijo hipovolemijo (na primer nekatere gastrointestinalne bolezni), je priporočeno skrbno spremljanje volumskega statusa (na primer s telesnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s testi delovanja ledvic) in določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Če pride do hipovolemije med zdravljenjem z zdravilom Vokanamet, velja razmisliti o začasni prekinitvi uporabe zdravila Vokanamet, dokler se stanje ne izboljša. V primeru prekinitve zdravljenja je treba razmisliti o bolj pogostem spremljanju glikemije.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenjsko ogrožujočimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno zvečano koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, huda žeja, težave z dihanjem, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost,

da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. V obeh primerih se lahko zdravljenje z zdravilom Vokanamet ponovno uvede, ko je stanje bolnikov stabilizirano.

Pred uvedbo zdravljenja s kanagliflozinom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Bolniki z večjim tveganjem za DKA so lahko bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z majhno koncentracijo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutnih bolezni, kirurških posegov ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je treba uporabljati zaviralce SGLT2 previdno.

Pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zdravljenja z zaviralci SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili ugotovljeni, zato se za zdravljenje teh bolnikov zdravilo Vokanamet ne sme uporabljati. Omejeni podatki kliničnih preskušanj kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, pojavi pogosto.

Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato pri bolnikih s predhodno povečanim hematokritom svetujemo previdnost.

Starostniki (≥ 65 let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, so pri zdravljenju s kanagliflozinom poročali o večji pogostosti s hipovolemijo povezanih neželenih učinkov (na primer položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju ocenjene glomerulne filtracije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Genitalne glivične okužbe

V skladu z mehanizmom zaviranja prenašalca SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) in povečanjem izločanja glukoze z urinom so v kliničnih študijah s kanagliflozinom poročali o vulvovaginalni kandidozi pri ženskah in o balanitisu ter balanopostitisu pri moških (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih moškega in ženskega spola, ki so imeli genitalno glivično okužbo v anamnezi, je bila verjetnost za razvoj okužbe večja. Do balanitisa oziroma balanopostitisa je prihajalo predvsem pri moških bolnikih, ki niso bili obrezani. V redkih primerih so poročali o fimozii in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo. Genitalne glivične okužbe so večinoma zdravili z lokalnimi antimikotiki, ki jih je bodisi predpisal zdravnik ali pa so se bolniki z njimi zdravili sami, zdravljenje z zdravilom Vokanamet pa so pri tem nadaljevali.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih razreda III po Newyorškem združenju za srce (NYHA - New York Heart Association) je izkušenj malo, pri bolnikih razreda NYHA IV v okviru kliničnih študij ni nobenih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

Laboratorijske preiskave urina

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vokanamet, je zaradi mehanizma delovanja kanagliflozina, rezultat testa prisotnosti glukoze v urinu pozitiven.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vokanamet z drugimi zdravili niso opravili, so pa tovrstne študije izvedli posebej z vsako učinkovino posamezno (s kanagliflozinom in z metforminom). Sočasna uporaba kanagliflozina (v odmerku 300 mg enkrat na dan) in metformina (v odmerku 2000 mg enkrat na dan) nima klinično pomembnega vpliva niti na farmakokinetiko kanagliflozina niti na farmakokinetiko metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Kanagliflozin lahko okrepi delovanje diuretikov in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba kanagliflozina pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke ni priporočena.

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina, kot je sulfonilsečnina, lahko povzročijo hipoglikemijo. Zato je za zmanjševanje tveganja za hipoglikemijo pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Vokanamet v nekaterih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Induktorji encimov (kot so šentjanževka [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir in efavirenz) lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost kanagliflozinu. Pri sočasni uporabi kanagliflozina z rifampicinom (ki je induktor številnih aktivnih prenašalcev in encimov, ki presnavljajo učinkovine) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC- Area Under the Curve) kanagliflozinu za 51% in znižanje najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) za 28%. Tako zmanjšanje izpostavljenosti kanagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o zvečanju odmerka zdravila Vokanamet tako, da bolnik prejme 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 50 mg dvakrat na dan in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Holestiramin lahko zmanjša izpostavljenost kanagliflozinu. Da bi zmanjšali morebitne motnje absorpcije, je treba kanagliflozin jemati najmanj 1 uro pred in 4-6 ur po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Študije medsebojnih delovanj kažejo, da metformin, hidroklorotiazid, peroralni kontraceptivi (etanilestradiol in levonorgestrol), ciklosporin in/ali probenecid ne vplivajo na farmakokinetiko kanagliflozina.

Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

Digoksin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 7 dni, z enkratnim odmerkom 0,5 mg digoksina in nato z 0,25 mg digoksina na dan, 6 dni, je povzročila povečanje AUC digoksina za 20% in zvišanje C_{max} digoksina za 36%, verjetno zaradi zaviranja P-glikoproteina. Opazili so, da kanagliflozin *in vitro* zavira P-gp. Bolnike, ki jemljejo digoksin ali druge kardiotonične glikozide (na primer digitoksin), je treba ustrezno spremljati.

Dabigatran

Učinka sočasne uporabe kanagliflozina (šibkega zaviralca P-gp) na dabigatran eteksilat (substrat P-gp) niso preučevali. Pri sočasni uporabi dabigatrana in kanagliflozina lahko pride do zvečanja koncentracij dabigatrana, zato je treba bolnika spremljati (za znake krvavitve ali anemije).

Simvastatin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 6 dni, z enkratnim odmerkom 40 mg simvastatina (ki je substrat CYP3A4) je povzročila povečanje AUC simvastatina za 12% in zvišanje njegove C_{max} za 9% ter povečanje AUC simvastatinske kisline za 18% in zvišanje njene C_{max} za 26%. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu oziroma simvastatinski kislini ni klinično pomembno.

Zaviranja BCRP v črevesju s kanagliflozinom ni mogoče izključiti, zato lahko pride do povečane izpostavljenosti zdravilom, ki jih prenaša BCRP (npr. nekateri statini, kot je rosuvastatin, in nekatere učinkovine za zdravljenje rakavih bolezni).

V študijah medsebojnih delovanj kanagliflozin v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, peroralnih kontraceptivov (etanilestradiol in levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida in varfarina.

Vpliv učinkovin na rezultate laboratorijskih preiskav

Preiskava 1,5-AG

Zaradi povečane količine z urinom izločene glukoze so vrednosti 1,5-dehidro-sorbitola (1,5-AG) lahko lažno zmanjšane. Meritve 1,5-AG za oceno uspešnosti nadzora glikemije so nezanesljive. Zato se pri bolnikih, ki jemljejo Vokanamet preiskave 1,5-AG ne sme uporabljati za oceno uspešnosti nadzora glikemije. Priporočamo, da se za dodatne podatke obrnete na izdelovalca testa 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinacije, ki niso priporočene

Alkohol

Zaradi učinkovine metformin v zdravilu Vokanamet, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebej v primeru stradanja, podhranjenosti ali okvare jeter) povečano tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol, se je treba izogibati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina in poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če

ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.4).

Kationska zdravila

Zaradi kompeticije za skupne ledvične tubulne transportne sisteme lahko pride do medsebojnega delovanja med metforminom in kationskimi zdravili, ki se skozi ledvice izločajo s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom). V študiji s sedmimi normalnimi zdravimi prostovoljci se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan za 50% povečala AUC metformina, njegovo $C_{\max}$ pa za 81%. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se s tubulno sekrecijo izločajo skozi ledvice, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Glukokortikoidi (s sistemskim ali z lokalnim vnosom), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogostejše, še posebej na začetku zdravljenja s temi zdravili. Odmerek zdravila, ki znižuje vrednost glukoze v krvi je treba med sočasno uporabo drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi prilagoditi po potrebi.

Zaradi zmožnosti zmanjšanja delovanja ledvic lahko diuretiki (zlasti diuretiki Henleyeve zanke) povečajo tveganje za razvoj z metforminom povezane laktacidoze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o samostojni uporabi kanagliflozina ali uporabi zdravila Vokanamet pri nosečnicah. Študije kanagliflozina na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za prirojene anomalije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali postnatalni razvoj mladičev (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vokanamet se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti.

Dojenje

Na doječih živalih niso izvedli nobene študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Vokanamet. Ni znano ali se kanagliflozin in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakološki/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se kanagliflozin oz. njegovi presnovki izločajo v mleko, kot tudi farmakološke učinke na dojene mladiče in mlade podgane, ki so bile izpostavljene kanagliflozinu (glejte poglavje 5.3). Metformin se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Med dojenjem se zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Vokanamet na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vpliva kanagliflozina ali metformina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vokanamet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo zdravilo Vokanamet kot dodatno zdravilo poleg insulina ali spodbujevalca izločanja insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

KANAGLIFLOZIN

Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali pri 10.285 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je 5.151 bolnikov prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Poleg tega so izvedli 18-tedensko, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II z dvakrat dnevnim odmerjanjem (kanagliflozin v odmerku 50 mg ali 150 mg kot dodano zdravilo metforminu v odmerku 500 mg). V študijo je bilo vključenih 279 bolnikov, od katerih jih je 186 prejelo kanagliflozin kot dodano zdravilo metforminu.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri $\geq 0,5\%$ vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi), v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (glejte preglednico 1) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 1 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij (n = 2.313). V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom nadzorovanih študij^a in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	neželen učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom in sulfonilsečnino
občasni	dehidracija*
redki	diabetična ketoacidoza**

Bolezni živčevja	
občasni	položajna omotica*, sinkopa*
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
Bolezni prebavil	
pogosti	obstipacija, žeja ^b , navzea
Bolezni kože in podkožja	
občasni	izpuščaj ^c , urtikarija
neznana	angioedem ^d
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	zlom kosti ^e
Bolezni sečil	
pogosti	poliurija ali polakisurija ^f , okužba sečil (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
občasni	ledvična odpoved (zaradi izgube tekočine)
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza ^g
pogosti	balanitis ali balanopostitis ^h
Preiskave	
pogosti	Dislipidemija ^j , povečan hematokrit ^{*,j}
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^{*,k} , povečana koncentracija sečnine v krvi ^{*,l} , povečana koncentracija kalija v krvi ^{*,m} , povečana koncentracija fosfata v krvi ⁿ

-
- * v povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4.
- ** glejte poglavje 4.4.
- a Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od ≥ 50 do ≤ 80 let]; bolnikov s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.
- b Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.
- c Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.
- d Na osnovi izkušenj s kanagliflozinom v obdobju trženja zdravila.
- e O zlomu kosti so poročali pri 0,7% pri 100 mg kanagliflozina, 0,6% pri 300 mg kanagliflozina in 0,3% pri placebu. Dodatni podatki so navedeni v nadaljevanju v poglavju Zlom kosti.
- f Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujno po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.
- g Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.
- h Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.
- i Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.
- j Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.
- k Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.
- l Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.
- m Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.
- n V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v povezavi s hipovolemijo

V analizi združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij je bila pogostnost vseh neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije, dehidracije in sinkope) 1,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 1,3% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,1% pri uporabi placeba. V dveh aktivno nadzorovanih študijah je bila pogostnost teh neželenih učinkov pri zdravljenju s kanagliflozinom podobna kot pri uporabi primerjalnih zdravil.

V posebni študiji kardiovaskularnih učinkov, v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo, 2,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 4,6% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,9% pri uporabi placeba.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov ($n = 9.439$) iz osmih nadzorovanih študij faze III z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 3,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,8% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 4,7% v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² oziroma z očistkom kreatinina od 30 do < 60 ml/min je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,1% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let, je bila pogostnost teh

neželenih učinkov 4,9% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,7% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V posebni kardiovaskularni študiji in po podatkih združene analize pogostnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenega učinka, povezanega s hipovolemijo, in pogostnost resnih neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, nista bili povečani zaradi zdravljenja s kanagliflozinom.

Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

Pri uporabi zdravila v monoterapiji ali kot dodatka metforminu je bila v zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, pogostnost hipoglikemije majhna (približno 4%). Pri dodajanju kanagliflozina insulinu so hipoglikemijo opazili pri 49,3% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 48,2% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 36,8% bolnikov, ki so prejeli placebo, hudo hipoglikemijo so opazili pri 1,8%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 2,7% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju zdravila sulfonilsečnini so hipoglikemijo opazili pri 4,1%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 12,5% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli s placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Genitalne glivične okužbe

O vulvovaginalni kandidozi (vključno z vulvovaginitisom in vulvovaginalno glivično okužbo) so poročali pri 10,4% bolnic s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 11,4% bolnic s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 3,2% bolnic, ki so prejemale placebo. Do večine poročil o vulvovaginalni kandidozi je prišlo v prvih štiri mesecih zdravljenja s kanagliflozinom. Med bolnicami, ki so jemale kanagliflozin, je pri 2,3% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,7% vseh bolnic prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi vulvovaginalne kandidoze (glejte poglavje 4.4).

O kandidoznem balanitisu oziroma balanopostitisu so med bolniki moškega spola poročali pri 4,2% bolnikov s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in pri 3,7% bolnikov s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin, je pri 0,9% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,5% vseh bolnikov moškega spola prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa oziroma balanopostitisa. Poročali so o redkih primerih fimoze in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

O okužbah sečil so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blago do zmerno izražena, pogostnost resnih neželenih učinkov pri tem ni bila povečana. Bolniki so se odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov pri 4.327 bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem zanjo, je bila pojavnost za zlom kosti (preračunana na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) 1,6 pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 5.800 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino niso opazili. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz osmih s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij je bil varnostni profil zdravila pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Pogostnosti teh neželenih učinkov so bile 4,9% pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 8,7% pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 2,6%

v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije je bilo -3,6% oziroma -5,2% pri uporabi kanagliflozina v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-3,0%) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Metformin

V preglednici 2 so po organskih sistemih in po kategoriji pogostnosti navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin samostojno, niso pa teh neželenih učinkov opazili pri bolnikih, ki so prejeli kanagliflozin. Razporeditev po kategorijah pogostnosti temelji na podatkih, ki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za metformin.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov metformina, ugotovljena iz podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	neželeni učinek
Pogostnost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo redki	laktacidoza, pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^a
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	motnje okušanja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	gastrointestinalni simptomi ^b
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo redki	rdečina, srbenje, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo redki	patološke vrednosti jetrnih testov, hepatitis

^a Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar pa le zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B₁₂ (npr. megaloblastno anemijo).

^b Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavljajo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kanagliflozin

Zdrave osebe so večinoma dobro prenašale enkratne odmerke do 1.600 mg kanagliflozina, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pa odmerke 300 mg dvakrat na dan v obdobju 12 tednov.

Metformin

Pri odmerjanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g niso opazili hipoglikemije, je pa v teh pogojih prišlo do laktacidoze. Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Vokanamet je smiselno začeti z običajnimi podpornimi ukrepi, kot so odstranjevanje neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje bolnika in uvedba kliničnih ukrepov skladno z bolnikovo klinično sliko. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa. S 4-urno hemodializo se je kanagliflozin izločil v zanemarljivo

majhnem obsegu. Ni pričakovati, da bi kanagliflozin iz telesa lahko odstranjevali s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD16.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vokanamet je kombinacija dveh učinkovin, ki znižujeta koncentracijo glukoze v krvi in imata med seboj različen, a komplementaren mehanizem delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: kanagliflozina, ki je zaviralec prenašalca SGLT2, in metforminjevega klorida iz skupine bigvanidov.

KANAGLIFLOZIN

Prenašalni protein za natrij in glukozo v ledvicah 2 (SGLT2 - sodium-glucose co-transporter 2), ki je prisoten v proksimalnih ledvičnih tubulih, je odgovoren za večji del reabsorpcije filtrirane glukoze iz svetline ledvičnega tubula. Pokazalo se je, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo obseg reabsorpcije glukoze v ledvicah povečan, kar lahko prispeva k vztrajno zvišani koncentraciji glukoze v krvi. Kanagliflozin je peroralno aktiven zaviralec prenašalca SGLT2. Z zaviranjem prenašalca SGLT2 kanagliflozin zmanjša reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža prag za izločanje glukoze v ledvicah (RT_G - renal threshold for glucose), s tem pa poveča izločanje glukoze z urinom (UGE-urinary glucose excretion) in z mehanizmom, ki ni odvisen od insulina, zniža zvišane koncentracije glukoze v plazmi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano izločanje glukoze z urinom zaradi zaviranja prenašalca SGLT2 se kaže tudi z osmotsko diurezo. Diuretični učinek povzroča znižanje sistoličnega krvnega tlaka. Poleg tega povečano izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo kalorij in s tem zmanjšanje telesne mase, kar so dokazali v študijah z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Delovanje kanagliflozina na povečanje izločanja glukoze z urinom, s čimer neposredno zmanjša koncentracijo glukoze v plazmi, je neodvisno od insulina. V kliničnih študijah s kanagliflozinom so opazili izboljšanje ocene modela homeostaze za delovanje celic beta (model HOMA) in izboljšan odziv celic beta s sekrecijo insulina na stimulacijo z mešanim obrokom hrane.

V študijah faze III je odmerek 300 mg kanagliflozina pred obrokom enkrat na dan omogočil bolj obsežno zmanjšanje nihanja koncentracije glukoze v krvi po obroku kot odmerek 100 mg enkrat na dan. Do takega delovanja odmerka 300 mg kanagliflozina lahko pride deloma zaradi lokalnega zaviranja prenašalca SGLT1 v črevesju (pomembnega črevesnega prenašalca glukoze), ki je povezano s prehodno visoko koncentracijo kanagliflozina v svetlini črevesa, preden se zdravilo absorbira (kanagliflozin je šibak zaviralec prenašalca SGLT1). Študije niso pokazale, da bi kanagliflozin povzročal malabsorpcijo glukoze.

METFORMIN

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja izločanja insulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo,
- v mišicah poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze
- in upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena in povečuje transportno zmožnost membranskih glukoznih prenašalcev GLUT-1 in GLUT-4.

Pri ljudeh ima metformin, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugodne učinke na presnovo lipidov. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov, kar so dokazali v nadzorovanih srednje dolgih oziroma dolgotrajnih kliničnih študijah pri uporabi terapevtskih odmerkov metformina.

Farmakodinamični učinki kanagliflozina

Po odmerjanju posameznih in večkratnih peroralnih odmerkov kanagliflozina bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 so opazili od odmerka odvisno znižanje praga za izločanje glukoze v ledvicah in povečano izločanje glukoze z urinom. V študijah faze I so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z začetno vrednostjo praga za izločanje glukoze v ledvicah približno 13 mmol/l pri meritvi 24 ur po 300 mg odmerku opazili največje znižanje tega praga na približno 4 mmol/l do 5 mmol/l, kar kaže, da je tveganje za hipoglikemijo zaradi zdravljenja majhno. V vseh študijah faze I je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli kanagliflozin bodisi v odmerku 100 mg ali 300 mg enkrat na dan, znižanje praga za izločanje glukoze povzročilo povečano izločanje glukoze z urinom, ki je znašalo od 77 g/dan do 119 g/dan. Tako izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta se znižan prag za izločanje glukoze in povečano izločanje glukoze z urinom ohranila v celotnem 26-tedenskem obdobju odmerjanja. Opazili so zmerno povečanje volumna dnevno izločenega urina (večinoma za < 400 ml do 500 ml), ki pa se je v nekaj dneh po odmerjanju zmanjšalo. Kanagliflozin je prehodno povečal izločanje sečne kisline z urinom (1. dan za 19% v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, nato pa se je to povečanje postopoma zmanjševalo na 6% 2. dne in na 1% 13. dne). To je spremljalo vztrajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu za približno 20%.

Klinična učinkovitost in varnost

Sočasno uporabo kanagliflozina in metformina so preučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili.

Študij klinične učinkovitosti zdravila Vokanamet niso izvedli. Pri zdravih osebah pa so dokazali, da je zdravilo Vokanamet bioekvivalentno kanagliflozinu in metforminu, ki so ju preiskovancem odmerjali sočasno v obliki ločenih tablet.

KANAGLIFLOZIN

V devetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka kanagliflozina na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.285 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi jih je 5.151 prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Med bolniki, ki so prejeli kanagliflozin, je bila pripadnost različnim rasam naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 4% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. 16% bolnikov je bilo latinskoameriškega izvora. Približno 58% bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,6 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.082 bolnikov starih najmanj 65 let, 510 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

S placebo nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot tretirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z insulinom (preglednica 3). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}) z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg

tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

Prgelednica 3: Rezultati učinkovitosti iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij^a

Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina		placebo + metformin in sulfonilsečnina (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	43,2	56,6	18,0
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom ^d (18 tednov)			
	kanagliflozin + insulin		placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	19,8	24,7	7,7

telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5% IZ)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili ali brez njih)

Poleg zgoraj prikazanih študij so izvedli še 18-tedensko podštudijo z dvotirnim zdravljenjem s sulfonilsečnino in 26-tedensko študijo s trotirnim zdravljenjem z metforminom in pioglitazonom, katerih rezultati glede učinkovitosti zdravila pri urejanju glikemije so večinoma primerljivi z rezultati drugih študij.

V usmerjeni študiji so dokazali, da je sočasna uporaba kanagliflozina v odmerku 50 mg oziroma 150 mg dvakrat na dan v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom povzročila klinično pomembne in statistično značilne rezultate nadzora glikemije v primerjavi s placebom, vključno z odstotkom bolnikov, ki so dosegli $HbA_{1c} < 7\%$, spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in zmanjšanjem telesne mase, kot je prikazano v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti kanagliflozina, pri odmerjanju dvakrat na dan v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah^a

	kanagliflozin		placebo (n = 93)
	50 mg dvakrat na dan (n = 93)	150 mg dvakrat na dan (n = 93)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,63	7,53	7,66
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,45	-0,61	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
% bolnikov, ki so dosegli HbA _{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	90,59	90,44	90,37
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,2	-0,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d $p = 0,013$ v primerjavi s placebom

Študije nadzorovane z učinkovino

Kanagliflozin so primerjali z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom, s sitagliptinom v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino (preglednica 5). 100 mg kanagliflozina je v kombinaciji z metforminom povzročilo podobno znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid, odmere 300 mg pa večje znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid ($p < 0,05$), kar dokazuje neinferiornost kanagliflozina. Do najmanj ene hipoglikemije v 52 tednih zdravljenja je prišlo pri manjšem deležu bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina

enkrat na dan (5,6%) oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (4,9%), kot pri zdravljenju z glimepiridom (34,2%). V študiji, v kateri so primerjali odmerke 300 mg kanagliflozina enkrat na dan z odmerkom 100 mg sitagliptina pri tretirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, so dokazali neinferiornost ($p < 0,05$) kanagliflozina in superiorno zmanjšanje odstotka HbA_{1c} ($p < 0,05$) v primerjavi s sitagliptinom. Pogostnost hipoglikemij pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan je bila 40,7%, pri uporabi 100 mg sitagliptina pa 43,2%. Poleg tega so opazili tudi pomembno zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z glimepiridom in s sitagliptinom.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz kliničnih študij nadzorovanih z učinkovino

V primerjavi z glimepiridom pri dvotirnem zdravljenju z metforminom (52 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (s titracijo) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,78	7,79	7,83
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,82	-0,93	-0,81
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	86,8	86,6	86,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-4,2	-4,7	1,0
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
V primerjavi s sitagliptinom pri trotirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino (52 tednov)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 377)		sitagliptin 100 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 378)
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,12		8,13
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,03		-0,66
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA1c < 7%	47,6		35,3
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	87,6		89,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,5		0,3
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

-
- ^a populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije
- ^b $p < 0,05$
- ^c N/A: navedba ni smiselna
- ^d $p < 0,001$

Posebne skupine bolnikov

V dveh študijah, ki so ju izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieti, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

Starejši bolniki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov je bilo skupno vključenih 714 bolnikov, starih od ≥ 55 do ≤ 80 let (227 bolnikov je bilo starih od 65 do < 75 let, 46 bolnikov je bilo starih od 75 do < 80 let), njihova glikemija ni bila ustrezno urejena z dotedanjim načinom zdravljenja sladkorne bolezni (z antihiperglikemičnimi zdravili in/ali dieto ter telesno dejavnostjo). Pri bolnikih so opazili statistično značilno ($p < 0,001$) spremembo odstotka HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti glede na placebo za -0,57% oziroma -0,70% pri uporabi odmerka 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma povzročil povprečno spremembo koncentracije glukoze v plazmi na tešče glede na placebo od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Navedena znižanja so se ohranila v celotnem obdobju zdravljenja in so dosegala skoraj največji obseg po prvem dnevu zdravljenja.

Koncentracije glukoze po obroku

Po stimulaciji z mešanim obrokom je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v kombinaciji z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma zmanjšal koncentracije glukoze v krvi po obroku (PPG- postprandial glucose) od izhodišča v primerjavi s placebom za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in za -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Kanagliflozin je znižal koncentracijo glukoze pred obrokom in zmanjšal obseg nihanj koncentracij glukoze po obroku.

Telesna masa

Kanagliflozin kot dodatno zdravilo v okviru dvotirnega ali trotirnega zdravljenja z metforminom je v odmerku 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan po 26 tednih povzročil statistično značilno odstopno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom. V dveh 52-tedenskih aktivno nadzorovanih študijah, v katerih so kanagliflozin primerjali z glimepiridom oziroma s sitagliptinom, je 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom povzročilo trajno in statistično značilno zmanjšanje telesne mase s povprečno spremembo odstotka telesne mase -4,2% oziroma -4,7% v primerjavi z uporabo kombinacije glimepirida in metformina (1,0%). 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino je v povprečju spremenilo telesno maso za -2,5% v primerjavi s sitagliptinom v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino (za 0,3%).

Pri podskupini bolnikov ($n = 208$), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljene visceralne maščobe približno enaka količini podkožne trebušne maščobe. 211 bolnikov iz klinične študije s starejšimi bolniki je sodelovalo v podskupini, v kateri so bolnikom analizirali sestavo telesa z metodo DEXA. Analiza je pokazala, da je v primerjavi s placebom približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase zaradi

kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe. Pomembnih sprememb kostne gostote v trabekularni in kortikalni kostnini ni bilo.

Kardiovaskularna varnost

Vnaprej dogovorjeno vmesno metaanalizo domnevnih večjih kardiovaskularnih dogodkov so izvedli na podatkih 9.632 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz kliničnih študij faze II in III, med katerimi je tudi 4.327 bolnikov (44,9%), ki imajo katero od kardiovaskularnih bolezni ali pa povečano tveganje za kardiovaskularne bolezni in so vključeni v kardiovaskularno študijo, ki še poteka. Razmerje ogroženosti za skupni primarni cilj opazovanja (čas do dogodka, ki je lahko kardiovaskularna smrt, možganska kap, ki jo bolnik preživi, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali nestabilna angina pectoris, zaradi katere je treba bolnika sprejeti v bolnišnico) pri uporabi kanagliflozina (skupaj za oba odmerka) *proti* kombinirani vrednosti pri vseh primerjalnih zdravlilih skupaj, vključno s placebom, je bilo 0,91 (95% IZ: 0,68; 1,22), kar pomeni, da ni nobenih dokazov, da bi bilo pri uporabi kanagliflozina tveganje za kardiovaskularne dogodke večje kot pri uporabi primerjalnih zdravil. Razmerji ogroženosti za odmerki 100 mg in 300 mg enkrat na dan sta bili podobni.

Krvni tlak

Po rezultatih analize podatkov štirih, 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih študij ($n = 2.313$) je zdravljenje s 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (znižanje za -0,1 mmHg). Učinek na diastolični krvni tlak je bil manjši s povprečnim znižanjem za -2,1 mmHg pri 100 mg in kanagliflozina enkrat na dan, -2,5 mmHg pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z znižanjem za -0,3 mmHg pri placebo. Pri tem ni bilo opazne spremembe srčne frekvence.

Bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$

V podštudiji z bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$ so se pri monoterapiji s kanagliflozinom vrednosti HbA_{1c} (niso bile prirejene glede na placebo) zmanjšale za -2,13% od izhodiščne vrednosti pri odmerku 100 mg enkrat na dan in za -2,56% pri odmerku 300 mg enkrat na dan.

METFORMIN

V prospektivni randomizirani študiji sladkorne bolezni (UKPDS - UK Prospective Diabetes Study) so ugotovili dolgoročno korist intenzivnega urejanja glikemije pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodka/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celokupno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodka/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom, 18,9 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vokanamet za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo VOKANAMET

S študijami bioekvivalence pri zdravih osebah so dokazali, da so kombinirane tablete zdravila Vokanamet jakosti 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg in 150 mg/1.000 mg bioekvivalentne sočasnemu odmerjanju ustreznih odmerkov kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Odmerjanje zdravila Vokanamet 150 mg/1.000 mg skupaj s hrano ni vplivalo na celotno izpostavljenost kanagliflozinu. Pri odmerjanju skupaj s hrano se AUC metformina ni spremenila, povprečna najvišja koncentracija metformina pa se je znižala za 16%. Pri obeh sestavinah so po hranjenju opažali podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi (2 uri za kanagliflozin in 1 ura za metformin). Navedene spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Za metformin je priporočeno jemanje ob obroku za zmanjšanje pogostosti gastrointestinalnih neželenih učinkov, zato tudi za zdravilo Vokanamet velja priporočilo jemanja ob obroku, s čimer se zmanjša možnost, da bi zdravilo slabo prenašali zaradi vsebnosti metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetika kanagliflozina je v bistvu enaka pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri zdravih osebah je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg oziroma 300 mg prišlo do hitre absorpcije kanagliflozina, pri čemer je do najvišje koncentracije v plazmi prišlo 1 do 2 uri po odmerjanju (mediana vrednost T_{max}). Najvišja koncentracija kanagliflozina v plazmi (C_{max}) in njegova AUC sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 50 mg do 300 mg. Navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) (izražen kot povprečna vrednost $\pm$ standardna deviacija) je bil $10,6 \pm 2,13$ ure oziroma $13,1 \pm 3,28$ ure pri odmerku 100 mg oziroma 300 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 4 do 5 dneh odmerjanja 100 mg do 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Farmakokinetika kanagliflozina ni odvisna od časa odmerjanja, po večkratnih odmerkih 100 mg in 300 mg pa je prišlo do kopičenja kanagliflozina v plazmi v obsegu do 36%.

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je kanagliflozin mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je bil povprečen volumen porazdelitve kanagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) po enkratni intravenski infuziji 119 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Kanagliflozin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (v 99%), večinoma na albumine. Vezava na beljakovine ni odvisna od koncentracije kanagliflozina v plazmi. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine v plazmi ni pomembno spremenjena.

Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavna presnovna pot izločanja kanagliflozina, in sicer večinoma poteka z encimoma UGT1A9 in UGT2B4, pri čemer nastaneta dva neaktivna O-glukuronidna presnovka. Obseg z encimom CYP3A4 posredovanega (oksidativnega) metabolizma kanagliflozina pri ljudeh je majhen (znaša približno 7%).

V *in vitro* študijah kanagliflozin pri odmerkih, višjih od terapevtskih, ni niti zaviral izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ali CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti induciral CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* niso opazili klinično pomembnega učinka na CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [^{14}C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki hidroksiliranega metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

Približno 33% danega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z urinom, največ v obliki O-glukuronidnih presnovkov (30,5%). V urinu se je izločil manj kot 1% odmerka nespremenjenega kanagliflozina. Ledvični očistek pri odmerkih 100 mg in 300 mg je znašal od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je učinkovina z majhnim očistkom, saj je njegov povprečni sistemski očistek pri zdravih osebah po intravenskem odmerjanju približno 192 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V odprti študiji s posameznimi odmerki so ocenjevali farmakokinetične lastnosti kanagliflozina v odmerku 200 mg pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic (po klasifikaciji glede na očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi) v primerjavi z zdravimi osebam. V študijo je bilo vključenih 8 oseb z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina ≥ 80 ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 50 ml/min do < 80 ml/min), 8 oseb z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 ml/min do < 50 ml/min), 8 oseb s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) in 8 oseb s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo.

Najvišja koncentracija ($C_{\max}$) kanagliflozina je bila zmerno zvišana pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic, in sicer za 13%, za 29% oziroma za 29%, pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, pa ni bila zvišana. Pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic je bila AUC kanagliflozina v plazmi povečana za približno 17%, 63% oziroma 50% v primerjavi z zdravimi osebam, AUC bolnikov s končno ledvično odpovedjo pa je bila podobna AUC pri zdravih osebah.

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani v zanemarljivo majhnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja $C_{\max}$ kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC_{∞} kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

Navedene razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Starostniki (≥ 65 let)

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko kanagliflozina (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Študij za ugotavljanje farmakokinetičnih lastnosti kanagliflozina pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri nosilcih UGT1A9*1/*3 za 26% in pri nosilcih UGT2B4*2/*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti

kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9*3/*3, pogostnost < 0,1%), vendar tega niso preiskovali.

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike spol, rasa/etnična pripadnost in indeks telesne mase niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko kanagliflozina.

METFORMIN

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji tablete z metforminijevim kloridom je C_{max} dosežen po približno 2,5 ure (T_{max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500 miligramske oziroma 850-miligramske tablete z metforminijevim kloridom približno 50-60%. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30%.

Po peroralnem odmerjanju je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja dosežejo koncentracije v plazmi stanje dinamičnega ravnovesja v 24-48 urah, in so večinoma manjše od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih študijah C_{max} tudi pri najvišjih odmerkih ni presegal 5 µg/ml.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po zaužitju 850-miligramske tablete je bila največja koncentracija v plazmi manjša za 40%, AUC za 25%, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od največje koncentracije v plazmi, nastopi pa ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni predelek porazdelitve. Povprečni V_d je znašal 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur.

Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, kar povzroči zvišane koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: Po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih enak kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: Podatki se nanašajo na eno študijo. Po večkratnem odmerjanju 500 mg dvakrat na dan 7 dni je bil pri pediatričnih bolnikih C_{max} manjši za 33%, AUC_{0-t} pa za 40% v primerjavi z vrednostmi pri odraslih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Te ugotovitve nimajo večjega kliničnega pomena, ker je treba odmerek vedno prilagoditi glede na urejenost glikemije pri posameznemu bolniku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kanagliflozin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenostih, ki so do 19-krat presegale izpostavljenosti pri ljude, pri največjem priporočenem odmerku (MRHD-Maximum Recommended Human Dose) pri podganah kanagliflozin ni imel učinka na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 73-krat in 19-krat večje od kliničnih pri odmerkih 100 mg in 300 mg, opazili zakasnitev osifikacije metatarzalnih kosti. Ali lahko zakasnitve osifikacije pripišemo vplivu kanagliflozina na homeostazo kalcija, ki so ga opazili pri odraslih podganah, ni znano.

Kanagliflozin, ki so ga v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja dajali samicam od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije, je v odmerkih > 30 mg/kg/dan, ki so bili toksični za samico ($\geq 5,9$ -krat večja izpostavljenost, kot pri ljudeh pri MHRD) povzročil zmanjšano telesno maso mladičev moškega in ženskega spola. Pri samicah je bila toksičnost omejena na zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Študija pri podganih mladičih, ki so jim dajali kanagliflozin od 1. do 90. dne po skotitvi, ni pokazala povečane občutljivosti v primerjavi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah. Pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat in 0,6-krat presegale klinične izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg in 300 mg so opazili razširjenje ledvičnega meha, pri čemer niso opazili učinka te spremembe (NOEL-No Observed Effect Level). Opisana sprememba se v 1-mesečnem obdobju brez jemanja zdravila ni popolnoma izboljšala. Opažene spremembe na ledvicah podganih mladičev lahko najverjetneje pripišemo zmanjšani sposobnosti razvijajočih se ledvic podgan, da izločijo s kanagliflozinom povzročene povečane količine urina, saj funkcionalni razvoj podganih ledvic poteka še v 6. tednu starosti.

V dvoletni študiji kanagliflozin pri odmerjanju 10, 30 ali 100 mg/kg ni povečal pogostnosti pojavljanja tumorjev pri mišjih samcih in samicah. Najvišji odmerek 100 mg/kg predstavlja do 14-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Kanagliflozin je v vseh preskušanih odmerkih (10, 30 in 100 mg/kg) povečal pogostnost tumorja Leydigovih celic v modih pri podganih samcih, pri čemer najnižji odmerek 10 mg/kg predstavlja približno 1,5-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Višji odmerki kanagliflozina (100 mg/kg) so pri podganih samcih in samicah povečali pogostnost feokromocitoma in tumorjev ledvičnih tubulov. Glede na AUC izpostavljenosti zdravilu je odmerek brez opaženega učinka (NOEL) 30 mg/kg/dan za feokromocitom in tumorje ledvičnih tubulov predstavljal približno 4,5-krat večjo izpostavljenost zdravilu kot klinični odmerek 300 mg. Na podlagi izsledkov predkliničnih in kliničnih mehanističnih študij velja, da so tumorji Leydigovih celic, tumorji ledvičnih tubulov in feokromocitomi specifični za podgane. Kaže, da do tumorjev ledvičnih tubulov in feokromocitomov, ki jih pri podganah povzroča kanagliflozin, prihaja zaradi malabsorpcije ogljikovih hidratov, do katere pride zaradi zaviralnega delovanja kanagliflozina na črevesni prenašalec SGLT1 v črevesju podgan. Izsledki mehanističnih kliničnih študij pri odmerkih kanagliflozina, ki do 2-krat presegajo najvišji priporočen klinični odmerek, ne kažejo, da bi pri ljudeh prihajalo do malabsorpcije ogljikovih hidratov. Tumorji Leydigovih celic so povezani zvišanjem koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), kar je že znan mehanizem tvorbe tumorja Leydigovih celic pri podganah. V 12-tedenski klinični študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni zvišala.

Metformin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ocena tveganja za okolje: Klinična uporaba obeh učinkovin zdravila Vokanamet, kanagliflozina in metformina, predvidoma ne vpliva na okolje.

Kanagliflozin/Metformin

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je uporaba samo metformina (300 mg/kg/dan) preprečila zakostenevanje oziroma povzročila nepopolno zakostenevanje, medtem ko samostojna uporaba kanagliflozina (60 mg/kg/dan) ni imela nobenega učinka. Pri odmerjanju kombinacije kanagliflozin/metformin v odmerku 60/300 mg/kg/dan (pri izpostavljenosti, ki je bila 11-krat oziroma 13-krat večja od klinične izpostavljenosti kanagliflozinu oziroma metforminu pri odmerkih 300/2000 mg) so bili učinki bolj izraženi kot pri uporabi samo metformina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

150 mg/850 mg:
makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, indukcijsko zataljeno folijo in sušilnim sredstvom.

Plastenka vsebuje 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj:

1 x 20 filmsko obloženih tablet

1x 60 filmsko obloženih tablet

180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/918/007 (20 tablet)

EU/1/14/918/008 (60 tablet)

EU/1/14/918/009 (180 tablets)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tableta s takojšnjim sproščanjem je vijolična, ovalna, dolga 22 mm, filmsko obložena z vtisnjeno oznako "CM" na eni in "611" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Vokanamet je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2, kot dodatno zdravljenje ob ustrezni dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- pri bolnikih, pri katerih glikemija s samostojno uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo ni dovolj urejena,
- pri bolnikih, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo, skupaj z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili, kar vključuje insulin (za razpoložljive podatke o različnih vrstah dodatnega zdravljenja glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1),
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Vokanamet je treba prilagoditi trenutnemu bolnikovemu režimu za zniževanje koncentracije glukoze v krvi, učinkovitosti in prenašanju zdravila, z uporabo priporočenega peroralnega 100 mg ali 300 mg odmerka kanagliflozina na dan, pri čemer se ne sme preseči največjega priporočenega dnevnega odmerka metformina.

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina v najvišjih odmerkih, ki jih še lahko prenašajo

Bolniki, pri katerih glikemija ni dovolj urejena z uporabo metformina, naj s priporočenim začetnim odmerkom zdravila Vokanamet prejmejo kanagliflozin v odmerku 50 mg dvakrat na dan in metformin v odmerku, ki so ga jemali do tedaj, oziroma v najbližjem približku terapevtsko ustreznega odmerka. Pri bolnikih, ki dobro prenašajo zdravilo Vokanamet s 50 mg odmerkom kanagliflozina in potrebujejo

boljši nadzor glikemije, se odmerek lahko poveča tako, da prejmejo zdravilo Vokanamet s 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan (glejte spodaj in poglavje 4.4).

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina

Bolniki, ki prehajajo z uporabe ločenih tablet kanagliflozina in metformina, naj zdravilo Vokanamet začnejo jemati v odmerku, ki vsebuje enaka dnevna odmerka kanagliflozina in metformina, kot so ju že jemali, oziroma najbližji približek terapevtsko ustreznega odmerka metformina.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Vokanamet, velja razmisliti o prilagajanju odmerka kanagliflozina (kot dodatka k optimalnemu odmerku metformina).

Pri bolnikih, ki dobro prenašajo odmerek zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina in potrebujejo boljši nadzor glikemije, velja razmisliti o povečanju odmerka zdravila Vokanamet, tako da vsebuje 150 mg kanagliflozina.

Pri povečevanju odmerka zdravila Vokanamet s 50 mg kanagliflozina na odmerek s 150 mg kanagliflozina je potrebna previdnost pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, bolnikih z znano srčnožilno boleznijo in drugih bolnikih, pri katerih začetna, s kanagliflozinom povzročena diureza predstavlja nevarnost (glejte poglavje 4.4). Pred začetkom jemanja zdravila Vokanamet je priporočljivo odpraviti hipovolemijo (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravila Vokanamet kot dodatnega zdravila k insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina (na primer sulfonilsečnin) je treba za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo razmisliti o znižanju odmerka insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

Ker se metformin deloma izloča preko ledvic, delovanje ledvic pa je pri starostnikih pogosto zmanjšano, je treba zdravilo Vokanamet uporabljati toliko bolj previdno, kolikor starejši je bolnik. Za preprečevanje z metforminom povezane laktacidoze je poleg drugih ukrepov zlasti pri starostnikih treba redno ocenjevati delovanje ledvic. Upoštevati je treba tudi povečano tveganje za hipovolemijo pri uporabi kanagliflozina (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ do $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina 60 ml/min do $< 90 \text{ ml/min}$ ni potrebno prilagajati odmerka.

Bolniki z zmerno oziroma hudo okvaro ledvic (z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$) ne smejo uporabljati zdravila Vokanamet, ker vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter uporaba zdravila Vokanamet ni priporočena, ker zdravilo vsebuje zdravilno učinkovino metformin (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter ni nobenih kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Vokanamet.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Vokanamet pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo

Zdravilo Vokanamet je treba jemati peroralno dvakrat na dan, z obrokom, da se zmanjša z metforminom povezane gastrointestinalne neželene učinke. Tablete je treba pogoltniti cele.

Če bolnik izpusti odmere, naj ga vzame takoj, ko se spomni, razen če je že skoraj čas za naslednji odmerek. V tem primeru naj bolnik izpusti pozabljeni odmerek in vzame naslednji odmerek ob običajnem času po razporedu.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Diabetična ketoacidoza, diabetična predkoma.
- Zmerna ali huda okvara ledvic (bolniki z ocenjeno glomerulno filtracijo $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ali z očistkom kreatinina $< 60 \text{ ml/min}$), (glejte poglavji 4.2 in 4.4);
- Akutna stanja, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic, kot so dehidracija, huda okužba in šok (glejte poglavje 4.4);
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroča tkivno hipoksijo, kot so srčno popuščanje, respiratorna odpoved, nedaven miokardni infarkt in šok.
- Okvara jeter, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Vokanamet niso proučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, a resen presnovni zaplet (z veliko umrljivostjo, če ni takojšnjega zdravljenja), do katerega lahko pride zaradi kopičenja metformina. Do primerov laktacidoze, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali metformin, je prišlo zlasti pri sladkornih bolnikih s pomembno stopnjo ledvične odpovedi. Pogostnost laktacidoze je mogoče in tudi potrebno zmanjšati, in sicer s presojo drugih sočasnih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno stradanje, prekomerno uživanje alkohola, okvara jeter in katera koli s hipoksijo povezana bolezen.

Diagnostika laktacidoze

Na možnost laktacidoze je treba pomisliti ob pojavu nespecifičnih znakov, kot so mišični krči in prebavne težave, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Kasneje lahko pride do acidotične dispneje, bolečin v trebuhu, hipotermije in kome. Diagnostični laboratorijski izvidi so znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi nad 5 mmol/l ter povečana anionska vrzel in povečano razmerje laktat/piruvat. Pri sumu na metabolično acidozo je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika takoj hospitalizirati (glejte poglavje 4.9). Bolnike je treba poučiti o možnosti pojava in o simptomih laktacidoze.

Delovanje ledvic

Ker se metformin izloča preko ledvic, in kopičenje metformina lahko pospeši pojav laktacidoze, je treba ocenjeno glomerulno filtracijo ali očistek kreatinina določati pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem, in sicer:

- najmanj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- najmanj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo (ali očistkom kreatinina) na spodnji meji normalnih vrednosti in pri starostnikih.

Pri starostnikih je zmanjšano delovanje ledvic pogosto in poteka asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna v primerih, ko lahko pride do zmanjšane delovanja ledvic, na primer pri uvajanju antihipertenzivnih ali diuretičnih zdravil in na začetku zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina, kar lahko poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zdravljenje z zdravilom Vokanamet je treba prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg

Zdravilo Vokanamet vsebuje metformin, zato je treba zdravljenje z njim prekiniti 48 ur pred načrtovanim kirurškim posegom s splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo. Ponovno se ga sme uvesti šele 48 ur po posegu oziroma po ponovni uvedbi prehranjevanja *per os* in samo pod pogojem, da je bilo potrjeno normalno delovanje ledvic.

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za neželene učinke, povezane s hipovolemijo

Kanagliflozin zaradi svojega mehanizma delovanja povečuje izločanje glukoze z urinom in tako povzroča osmotsko diurezo, ki lahko zmanjša znotrajžilni volumen in zniža krvni tlak (glejte poglavje 5.1). V nadzorovanih kliničnih študijah s kanagliflozinom so pri uporabi 300 mg odmerka opazili povečano pogostnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije ali hipotenzije). Pogostnost teh neželenih učinkov je bila največja v prvih treh mesecih (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, pri katerih lahko s kanagliflozinom povzročeno zmanjšanje krvnega tlaka predstavlja nevarnost, kot so bolniki z znano srčnožilno boleznijo, bolniki, ki jemljejo antihipertenzive in imajo v anamnezi hipotenzijo, bolniki, ki jemljejo diuretike ali starostniki (≥ 65 let), je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Zaradi hipovolemije so v prvih 6 tednih po začetku zdravljenja s kanagliflozinom opazili večinoma majhno povprečno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k bolj obsežnemu zmanjšanju znotrajžilnega volumna, kot je opisano v prejšnjem odstavku, so včasih opazili tudi bolj obsežno zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije (za $> 30\%$), kar se je sčasoma popravilo, in le redko je bila potrebna prekinitev zdravljenja s kanagliflozinom (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravniku povedo o pojavu simptomov hipovolemije. Uporaba kanagliflozina ni priporočena pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke (glejte poglavje 4.5) ali pri bolnikih s hipovolemijo, npr. zaradi akutne bolezni (kot so gastrointestinalne bolezni).

Če pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Vokanamet, pride do sočasnih težav, ki lahko povzročijo hipovolemijo (na primer nekatere gastrointestinalne bolezni), je priporočeno skrbno spremljanje volumskega statusa (na primer s telesnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s testi delovanja ledvic) in določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Če pride do hipovolemije med zdravljenjem z zdravilom Vokanamet, velja razmisliti o začasni prekinitvi uporabe zdravila Vokanamet, dokler se stanje ne izboljša. V primeru prekinitve zdravljenja je treba razmisliti o bolj pogostem spremljanju glikemije.

Diabetična ketoacidoza

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci SGLT2, vključno s kanagliflozinom, poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno z življenje ogrožujočimi primeri. Potek bolezni je bil v številnih primerih atipičen, z le zmerno zvečano koncentracijo glukoze v krvi pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je DKA verjetnejša pri večjih odmerkih kanagliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, huda žeja, težave z dihanjem, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost,

da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA ali že imajo diagnozo DKA, je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet takoj prekiniti.

Pri bolnikih, ki so hospitalizirani zaradi večjih kirurških posegov ali resnih akutnih bolezni, je treba zdravljenje prekiniti. V obeh primerih se lahko zdravljenje z zdravilom Vokanamet ponovno uvede, ko je stanje bolnikov stabilizirano.

Pred uvedbo zdravljenja s kanagliflozinom je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Bolniki z večjim tveganjem za DKA so lahko bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z majhno koncentracijo C-peptida ali latentno avtoimuno sladkorno boleznijo pri odraslih (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo v omejen vnos hrane ali hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki s povečanimi potrebami po insulinu zaradi akutnih bolezni, kirurških posegov ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je treba uporabljati zaviralce SGLT2 previdno.

Pri bolnikih, ki se jim je med zdravljenjem z zaviralci SGLT2 pojavila DKA, ponovna uvedba zdravljenja z zaviralci SGLT2 ni priporočljiva, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost kanagliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili ugotovljeni, zato se za zdravljenje teh bolnikov zdravilo Vokanamet ne sme uporabljati. Omejeni podatki kliničnih preskušanj kažejo, da se DKA pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, ki so bili zdravljeni z zaviralci SGLT2, pojavi pogosto.

Povečan hematokrit

Pri zdravljenju s kanagliflozinom so opazili povečan hematokrit (glejte poglavje 4.8), zato pri bolnikih s predhodno povečanim hematokritom svetujemo previdnost.

Starostniki (≥ 65 let)

Pri starostnikih je tveganje za hipovolemijo lahko večje, večja je tudi možnost, da jemljejo diuretike in da imajo zmanjšano delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, so pri zdravljenju s kanagliflozinom poročali o večji pogostnosti s hipovolemijo povezanih neželenih učinkov (na primer položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Poleg tega so pri teh bolnikih poročali tudi o večjem zmanjšanju ocenjene glomerulne filtracije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Genitalne glivične okužbe

V skladu z mehanizmom zaviranja prenašalca SGLT2 (sodium glucose co-transporter 2) in povečanjem izločanja glukoze z urinom so v kliničnih študijah s kanagliflozinom poročali o vulvovaginalni kandidozi pri ženskah in o balanitisu ter balanopostitisu pri moških (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih moškega in ženskega spola, ki so imeli genitalno glivično okužbo v anamnezi, je bila verjetnost za razvoj okužbe večja. Do balanitisa oziroma balanopostitisa je prihajalo predvsem pri moških bolnikih, ki niso bili obrezani. V redkih primerih so poročali o fimozii in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo. Genitalne glivične okužbe so večinoma zdravili z lokalnimi antimikotiki, ki jih je bodisi predpisal zdravnik ali pa so se bolniki z njimi zdravili sami, zdravljenje z zdravilom Vokanamet pa so pri tem nadaljevali.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih razreda III po Newyorškem združenju za srce (NYHA - New York Heart Association) je izkušenj malo, pri bolnikih razreda NYHA IV v okviru kliničnih študij ni nobenih izkušenj z uporabo kanagliflozina.

Laboratorijske preiskave urina

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Vokanamet, je zaradi mehanizma delovanja kanagliflozina, rezultat testa prisotnosti glukoze v urinu pozitiven.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravila Vokanamet z drugimi zdravili niso opravili, so pa tovrstne študije izvedli posebej z vsako učinkovino posamezno (s kanagliflozinom in z metforminom). Sočasna uporaba kanagliflozina (v odmerku 300 mg enkrat na dan) in metformina (v odmerku 2000 mg enkrat na dan) nima klinično pomembnega vpliva niti na farmakokinetiko kanagliflozina niti na farmakokinetiko metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Kanagliflozin lahko okrepi delovanje diuretikov in poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Uporaba kanagliflozina pri bolnikih, ki jemljejo diuretike Henleyeve zanke ni priporočena.

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina

Insulin in spodbujevalci izločanja insulina, kot je sulfonilsečnina, lahko povzročijo hipoglikemijo. Zato je za zmanjševanje tveganja za hipoglikemijo pri sočasnem zdravljenju z zdravilom Vokanamet v nekaterih primerih potrebno zmanjšati odmerek insulina oziroma spodbujevalca izločanja insulina (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja z drugimi učinkovinami

Vpliv drugih učinkovin na kanagliflozin

Metabolizem kanagliflozina poteka predvsem s konjugacijo v glukuronide s posredovanjem UDP glukuronozil transferaze 1A9 (UGT1A9) in 2B4 (UGT2B4). Kanagliflozin se prenaša vezan na P-glikoprotein (P-gp) in membranski transporterski protein (BCRP - Breast Cancer Resistance Protein).

Induktorji encimov (kot so šentjanževka [*Hypericum perforatum*], rifampicin, barbiturati, fenitoin, karbamazepin, ritonavir in efavirenz) lahko povzročijo zmanjšano izpostavljenost kanagliflozinu. Pri sočasni uporabi kanagliflozina z rifampicinom (ki je induktor številnih aktivnih prenašalcev in encimov, ki presnavljajo učinkovine) so opazili zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC- Area Under the Curve) kanagliflozinu za 51% in znižanje najvišje plazemske koncentracije (C_{max}) za 28%. Tako zmanjšanje izpostavljenosti kanagliflozinu lahko zmanjša njegovo učinkovitost.

Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT in transportnih proteinov s kanagliflozinom neizogibna, je za presojo odziva na kanagliflozin smiselno spremljati urejenost glikemije. Če je sočasna uporaba induktorjev encimov UGT s kanagliflozinom neizogibna je treba razmisliti o zvečanju odmerka zdravila Vokanamet tako, da bolnik prejme 150 mg kanagliflozina dvakrat na dan, če bolnik trenutno dobro prenaša zdravljenje s kanagliflozinom v odmerku 50 mg dvakrat na dan in potrebuje dodaten nadzor nad glikemijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Holestiramin lahko zmanjša izpostavljenost kanagliflozinu. Da bi zmanjšali morebitne motnje absorpcije, je treba kanagliflozin jemati najmanj 1 uro pred in 4-6 ur po jemanju adsorbentov žolčnih kislin.

Študije medsebojnih delovanj kažejo, da metformin, hidroklorotiazid, peroralni kontraceptivi (etanilestradiol in levonorgestrol), ciklosporin in/ali probenecid ne vplivajo na farmakokinetiko kanagliflozina.

Vpliv kanagliflozina na druge učinkovine

Digoksin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 7 dni, z enkratnim odmerkom 0,5 mg digoksina in nato z 0,25 mg digoksina na dan, 6 dni, je povzročila povečanje AUC digoksina za 20% in zvišanje C_{max} digoksina za 36%, verjetno zaradi zaviranja P-glikoproteina. Opazili so, da kanagliflozin *in vitro* zavira P-gp. Bolnike, ki jemljejo digoksin ali druge kardiotonične glikozide (na primer digitoksin), je treba ustrezno spremljati.

Dabigatran

Učinka sočasne uporabe kanagliflozina (šibkega zaviralca P-gp) na dabigatran eteksilat (substrat P-gp) niso preučevali. Pri sočasni uporabi dabigatrana in kanagliflozina lahko pride do zvečanja koncentracij dabigatrana, zato je treba bolnika spremljati (za znake krvavitve ali anemije).

Simvastatin

Kombinacija kanagliflozina v odmerku 300 mg enkrat na dan, 6 dni, z enkratnim odmerkom 40 mg simvastatina (ki je substrat CYP3A4) je povzročila povečanje AUC simvastatina za 12% in zvišanje njegove C_{max} za 9% ter povečanje AUC simvastatinske kisline za 18% in zvišanje njene C_{max} za 26%. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu oziroma simvastatinski kislini ni klinično pomembno.

Zaviranja BCRP v črevesju s kanagliflozinom ni mogoče izključiti, zato lahko pride do povečane izpostavljenosti zdravilom, ki jih prenaša BCRP (npr. nekateri statini, kot je rosuvastatin, in nekatere učinkovine za zdravljenje rakavih bolezni).

V študijah medsebojnih delovanj kanagliflozin v stanju dinamičnega ravnovesja ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, peroralnih kontraceptivov (etanilestradiol in levonorgestrol), glibenklamida, paracetamola, hidroklorotiazida in varfarina.

Vpliv učinkovin na rezultate laboratorijskih preiskav

Preiskava 1,5-AG

Zaradi povečane količine z urinom izločene glukoze so vrednosti 1,5-dehidro-sorbitola (1,5-AG) lahko lažno zmanjšane. Meritve 1,5-AG za oceno uspešnosti nadzora glikemije so nezanesljive. Zato se pri bolnikih, ki jemljejo Vokanamet preiskave 1,5-AG ne sme uporabljati za oceno uspešnosti nadzora glikemije. Priporočamo, da se za dodatne podatke obrnete na izdelovalca testa 1,5-AG.

METFORMIN

Kombinacije, ki niso priporočene

Alkohol

Zaradi učinkovine metformin v zdravilu Vokanamet, obstaja pri akutni zastrupitvi z alkoholom (še posebej v primeru stradanja, podhranjenosti ali okvare jeter) povečano tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Uživanju alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol, se je treba izogibati.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko povzroči odpoved ledvic, kar lahko povzroči kopičenje metformina in poveča nevarnost razvoja laktacidoze. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti pred preiskavo ali v času preiskave. Če

ponovna ocena ledvične funkcije pokaže normalno delovanje ledvic se 48 ur po preiskavi zdravljenje lahko ponovno uvede (glejte poglavje 4.4).

Kationska zdravila

Zaradi kompeticije za skupne ledvične tubulne transportne sisteme lahko pride do medsebojnega delovanja med metforminom in kationskimi zdravili, ki se skozi ledvice izločajo s tubulno sekrecijo (npr. s cimetidinom). V študiji s sedmimi normalnimi zdravimi prostovoljci se je pokazalo, da je uporaba cimetidina v odmerku 400 mg dvakrat na dan za 50% povečala AUC metformina, njegovo C_{max} pa za 81%. Zato je pri sočasni uporabi kationskih zdravil, ki se s tubulno sekrecijo izločajo skozi ledvice, treba skrbno spremljati urejenost glikemije, ustrezno prilagajati odmerke v okviru priporočenega odmerjanja in pretehtati možnost spremembe zdravljenja sladkorne bolezni (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Glukokortikoidi (s sistemskim ali z lokalnim vnosom), agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično aktivnost. Bolnik mora biti o tem poučen, koncentracijo glukoze v krvi pa je treba meriti pogostejše, še posebej na začetku zdravljenja s temi zdravili. Odmerek zdravila, ki znižuje vrednost glukoze v krvi je treba med sočasno uporabo drugega zdravila in ob njegovi ukinitvi prilagoditi po potrebi.

Zaradi zmožnosti zmanjšanja delovanja ledvic lahko diuretiki (zlasti diuretiki Henleyeve zanke) povečajo tveganje za razvoj z metforminom povezane laktacidoze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o samostojni uporabi kanagliflozina ali uporabi zdravila Vokanamet pri nosečnicah. Študije kanagliflozina na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Maloštevilni podatki o uporabi metformina pri nosečnicah ne kažejo na povečano tveganje za prirojene anomalije. Študije metformina na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali postnatalni razvoj mladičev (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Vokanamet se ne sme uporabljati med nosečnostjo. V primeru nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Vokanamet prekiniti.

Dojenje

Na doječih živalih niso izvedli nobene študije s kombinacijo učinkovin v zdravilu Vokanamet. Ni znano ali se kanagliflozin in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakološki/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se kanagliflozin oz. njegovi presnovki izločajo v mleko, kot tudi farmakološke učinke na dojene mladiče in mlade podgane, ki so bile izpostavljene kanagliflozinu (glejte poglavje 5.3). Metformin se izloča v materino mleko v majhnih količinah. Tveganja za novorojenčke/otroke ni mogoče izključiti. Med dojenjem se zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Vokanamet na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vpliva kanagliflozina ali metformina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Vokanamet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Kljub temu je treba bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, kadar prejemajo zdravilo Vokanamet kot dodatno zdravilo poleg insulina ali spodbujevalca izločanja insulina, in na povečano tveganje za neželene učinke, ki so povezani s hipovolemijo, na primer za položajno omotico (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

KANAGLIFLOZIN

Povzetek varnosti zdravila

Varnost uporabe kanagliflozina so ocenjevali pri 10.285 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi je 5.151 bolnikov prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Poleg tega so izvedli 18-tedensko, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II z dvakrat dnevnim odmerjanjem (kanagliflozin v odmerku 50 mg ali 150 mg kot dodano zdravilo metforminu v odmerku 500 mg). V študijo je bilo vključenih 279 bolnikov, od katerih jih je 186 prejelo kanagliflozin kot dodano zdravilo metforminu.

Do primarne ocene varnosti in prenosljivosti zdravila so prišli z analizo združenih podatkov (N = 2.313) iz štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih kliničnih študij (z monoterapijo oziroma z dodajanjem zdravila bodisi metforminu, kombinaciji metformina in sulfonilsečnine ali kombinaciji metformina in pioglitazona). Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najbolj pogosto poročali, so bili hipoglikemija pri kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino, vulvovaginalna kandidoza, okužba sečil in poliurija ali polakisurija (pogosto uriniranje). Neželeni učinki, zaradi katerih so prekinili zdravljenje pri $\geq 0,5\%$ vseh bolnikov, ki so v študijah prejeli kanagliflozin, so bili vulvovaginalna kandidoza (0,7% bolnic) in balanitis oziroma balanopostitis (0,5% bolnikov moškega spola). Za ugotavljanje neželenih učinkov so izvedli dodatno analizo podatkov o varnosti zdravila (vključno s podatki pri dolgotrajni uporabi), v kateri so ocenili neželene učinke, poročane v celotnem programu študij s kanagliflozinom (s placebom in aktivno nadzorovanih študij) (glejte preglednico 1) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Podatki o neželenih učinkih v preglednici 1 izhajajo iz zgoraj opisane analize združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij (n = 2.313). V preglednico so vključeni tudi podatki o neželenih učinkih s celega sveta, poročanih v obdobju trženja zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in po organskih sistemih. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Preglednica neželenih učinkov (po klasifikaciji MedDRA) iz s placebom nadzorovanih študij^a in neželenih učinkov poročanih v obdobju trženja zdravila

Organski sistem Pogostnost	neželen učinek
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo pogosti	hipoglikemija pri uporabi v kombinaciji z insulinom in sulfonilsečnino
občasni	dehidracija*
redki	diabetična ketoacidoza**

Bolezni živčevja	
občasni	položajna omotica*, sinkopa*
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija*, ortostatska hipotenzija*
Bolezni prebavil	
pogosti	obstipacija, žeja ^b , navzea
Bolezni kože in podkožja	
občasni	izpuščaj ^c , urtikarija
neznana	angioedem ^d
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
občasni	zlom kosti ^e
Bolezni sečil	
pogosti	poliurija ali polakisurija ^f , okužba sečil (v obdobju trženja zdravila so poročali o pielonefritisu in urosepsi)
občasni	ledvična odpoved (zaradi izgube tekočine)
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo pogosti	vulvovaginalna kandidoza ^g
pogosti	balanitis ali balanopostitis ^h
Preiskave	
pogosti	Dislipidemija ^j , povečan hematokrit ^{*,j}
občasni	povečana koncentracija kreatinina v krvi ^{*,k} , povečana koncentracija sečnine v krvi ^{*,l} , povečana koncentracija kalija v krvi ^{*,m} , povečana koncentracija fosfata v krvi ⁿ

-
- * v povezavi s hipovolemijo; glejte poglavje 4.4.
- ** glejte poglavje 4.4.
- a Profili varnostnih podatkov iz posameznih ključnih študij (vključno s študijami z bolniki z zmerno okvaro ledvic, s starejšimi bolniki [starih od ≥ 50 do ≤ 80 let]; bolnikov s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni) so se večinoma ujemali z neželenimi učinki, ki so navedeni v tej preglednici.
- b Izraz žeja vključuje žejo, suha usta in polidipsijo.
- c Izraz izpuščaj vključuje eritematozni izpuščaj, generaliziran izpuščaj, makulozen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, papulozen izpuščaj, srbeč izpuščaj, pustulozen izpuščaj in vezikulozen izpuščaj.
- d Na osnovi izkušenj s kanagliflozinom v obdobju trženja zdravila.
- e O zlomu kosti so poročali pri 0,7% pri 100 mg kanagliflozina, 0,6% pri 300 mg kanagliflozina in 0,3% pri placebu. Dodatni podatki so navedeni v nadaljevanju v poglavju Zlom kosti.
- f Izraza poliurija in polakisurija vključujeta poliurijo, polakisurijo, nenadno močno nujno po uriniranju (urgenco), nikturijo in povečano količino izločenega urina.
- g Izraz vulvovaginalna kandidoza vključuje vulvovaginalno kandidozo, vulvovaginalno glivično okužbo, vulvovaginitis, okužbo nožnice, vulvitis in genitalno glivično okužbo.
- h Izraza balanitis in balanopostitis vključujeta balanitis, balanopostitis, kandidozni balanitis in genitalno glivično okužbo.
- i Povprečni odstotek povečanja glede na začetno vrednost za 100 mg kanagliflozina in 300 mg kanagliflozina v primerjavi s placebom je bil za celokupni holesterol 3,4% in 5,2% v primerjavi z 0,9%; HDL-holesterol 9,4% in 10,3% v primerjavi s 4,0%; LDL-holesterol 5,7% in 9,3% v primerjavi z 1,3%; ne-HDL-holesterol 2,2% in 4,4% v primerjavi z 0,7%; trigliceride 2,4% in 0,0% v primerjavi z 7,6%.
- j Povprečna sprememba hematokrita glede na začetno vrednost je bila 2,4% za 100 mg kanagliflozina in 2,5% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,0% za placebo.
- k Povprečni odstotek spremembe glede na začetno vrednost kreatinina je bil 2,8% za 100 mg kanagliflozina in 4,0% 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 1,5% za placebo.
- l Povprečni odstotek spremembe koncentracije dušika iz sečnine v krvi (BUN) glede na začetno vrednost je bil 17,1% za 100 mg kanagliflozina in 18,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 2,7% za placebo.
- m Povprečni odstotek spremembe koncentracije kalija v krvi je bil 0,5% za 100 mg kanagliflozina in 1,0% za 300 mg kanagliflozina v primerjavi z 0,6% za placebo.
- n V primerjavi s placebom je bil povprečni odstotek spremembe koncentracije fosfata v serumu, glede na začetno vrednost 3,6% za 100 mg kanagliflozina in 5,1% za 300 mg kanagliflozina.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki v povezavi s hipovolemijo

V analizi združenih podatkov štirih 26-tedenskih s placebom nadzorovanih študij je bila pogostnost vseh neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (na primer položajne omotice, ortostatske hipotenzije, hipotenzije, dehidracije in sinkope) 1,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 1,3% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,1% pri uporabi placeba. V dveh aktivno nadzorovanih študijah je bila pogostnost teh neželenih učinkov pri zdravljenju s kanagliflozinom podobna kot pri uporabi primerjalnih zdravil.

V posebni študiji kardiovaskularnih učinkov, v katero so bili vključeni večinoma starejši bolniki z večjo pogostnostjo zapletov sladkorne bolezni, je bila pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo, 2,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 4,6% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 1,9% pri uporabi placeba.

Za oceno dejavnikov tveganja za navedene neželene učinke so izvedli večjo analizo združenih podatkov bolnikov ($n = 9.439$) iz osmih nadzorovanih študij faze III z obema odmerkoma kanagliflozina. Rezultati te združene analize so pokazali večinoma večjo pogostnost teh neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² in pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let. Pri bolnikih, ki so jemali diuretike Henleyeve zanke, je bila pogostnost teh neželenih učinkov 3,2% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,8% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 4,7% v kontrolni skupini. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo ocenjene glomerulne filtracije od 30 ml/min/1,73 m² do < 60 ml/min/1,73 m² oziroma z očistkom kreatinina od 30 do < 60 ml/min je bila pogostnost teh neželenih učinkov 4,8% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,1% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 75 let, je bila pogostnost teh

neželenih učinkov 4,9% pri uporabi 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in 8,7% pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 2,6% v kontrolni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V posebni kardiovaskularni študiji in po podatkih združene analize pogostnost prekinitev zdravljenja zaradi neželenega učinka, povezanega s hipovolemijo, in pogostnost resnih neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, nista bili povečani zaradi zdravljenja s kanagliflozinom.

Hipoglikemija in dodajanje zdravila insulinu ali spodbujevalcu izločanja insulina

Pri uporabi zdravila v monoterapiji ali kot dodatka metforminu je bila v zdravljenih skupinah, vključno s skupino s placebom, pogostnost hipoglikemije majhna (približno 4%). Pri dodajanju kanagliflozina insulinu so hipoglikemijo opazili pri 49,3% bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 48,2% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 36,8% bolnikov, ki so prejeli placebo, hudo hipoglikemijo so opazili pri 1,8%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 2,7% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 2,5% bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju zdravila sulfonilsečnini so hipoglikemijo opazili pri 4,1%, bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 12,5% bolnikov, ki so prejeli 300 mg kanagliflozina enkrat na dan, in pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli s placebo (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Genitalne glivične okužbe

O vulvovaginalni kandidozi (vključno z vulvovaginitisom in vulvovaginalno glivično okužbo) so poročali pri 10,4% bolnic s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, pri 11,4% bolnic s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi s 3,2% bolnic, ki so prejemale placebo. Do večine poročil o vulvovaginalni kandidozi je prišlo v prvih štiri mesecih zdravljenja s kanagliflozinom. Med bolnicami, ki so jemale kanagliflozin, je pri 2,3% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,7% vseh bolnic prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi vulvovaginalne kandidoze (glejte poglavje 4.4).

O kandidoznem balanitisu oziroma balanopostitisu so med bolniki moškega spola poročali pri 4,2% bolnikov s 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in pri 3,7% bolnikov s 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z 0,6% bolnikov, ki so prejeli placebo. Med bolniki, ki so jemali kanagliflozin, je pri 0,9% prišlo do več kot ene okužbe. Skupno je 0,5% vseh bolnikov moškega spola prekinilo zdravljenje s kanagliflozinom zaradi kandidoznega balanitisa oziroma balanopostitisa. Poročali so o redkih primerih fimoze in v nekaj primerih so izvedli cirkumcizijo (glejte poglavje 4.4).

Okužbe sečil

O okužbah sečil so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (5,9% oziroma 4,3%) v primerjavi s 4,0% pri tistih, ki so prejeli placebo. Večina okužb je bila blago do zmerno izražena, pogostnost resnih neželenih učinkov pri tem ni bila povečana. Bolniki so se odzvali na običajno zdravljenje in nadaljevali zdravljenje s kanagliflozinom.

Zlom kosti

V študiji srčnožilnih učinkov pri 4.327 bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem zanjo, je bila pojavnost za zlom kosti (preračunana na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) 1,6 pri bolnikih, ki so jemali 100 mg ali 300 mg kanagliflozina in 1,1 pri bolnikih, ki so jemali placebo. Do razlik v pojavnosti zlomov kosti je prihajalo v prvih 26 tednih zdravljenja. V drugih študijah sladkorne bolezni tipa 2 s kanagliflozinom, v katere je bilo vključenih 5.800 bolnikov iz splošne populacije bolnikov s sladkorno boleznijo razlik v tveganju za zlom kosti v primerjavi s kontrolno skupino niso opazili. Po 104 tednih zdravljenja ni bilo negativnega vpliva kanagliflozina na kostno gostoto.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki (≥ 65 let)

V združeni analizi podatkov iz osmih s placebom in z učinkovino nadzorovanih študij je bil varnostni profil zdravila pri starejših bolnikih večinoma enak kot pri mlajših bolnikih. Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so opazili večjo pogostnost neželenih učinkov, ki so povezani s hipovolemijo (kot so položajna omotica, ortostatska hipotenzija in hipotenzija). Pogostnosti teh neželenih učinkov so bile 4,9% pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan, 8,7% pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan in 2,6%

v kontrolni skupini. Zmanjšanje ocenjene glomerulne filtracije je bilo -3,6% oziroma -5,2% pri uporabi kanagliflozina v odmerku 100 mg oziroma 300 mg v primerjavi s kontrolno skupino (-3,0%) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Metformin

V preglednici 2 so po organskih sistemih in po kategoriji pogostnosti navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli metformin samostojno, niso pa teh neželenih učinkov opazili pri bolnikih, ki so prejeli kanagliflozin. Razporeditev po kategorijah pogostnosti temelji na podatkih, ki so navedeni v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za metformin.

Preglednica 2: Pogostnost neželenih učinkov metformina, ugotovljena iz podatkov kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	neželen učinek
Pogostnost	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
zelo redki	laktacidoza, pomanjkanje vitamina B ₁₂ ^a
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	motnje okušanja
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	gastrointestinalni simptomi ^b
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo redki	rdečina, srbenje, urtikarija
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
zelo redki	patološke vrednosti jetrnih testov, hepatitis

^a Dolgotrajno zdravljenje z metforminom je povezano z zmanjšanjem absorpcije vitamina B₁₂, kar pa le zelo redko povzroči klinično pomembno pomanjkanje vitamina B₁₂ (npr. megaloblastno anemijo).

^b Gastrointestinalni simptomi, kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita, se najpogosteje pojavljajo ob začetku zdravljenja in v večini primerov spontano izzvenijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Kanagliflozin

Zdrave osebe so večinoma dobro prenašale enkratne odmerke do 1.600 mg kanagliflozina, bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 pa odmerke 300 mg dvakrat na dan v obdobju 12 tednov.

Metformin

Pri odmerjanju metforminijevega klorida v odmerkih do 85 g niso opazili hipoglikemije, je pa v teh pogojih prišlo do laktacidoze. Znatno preveliko odmerjanje metformina ali sočasna tveganja lahko povzročijo laktacidozo. Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Vokanamet je smiselno začeti z običajnimi podpornimi ukrepi, kot so odstranjevanje neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje bolnika in uvedba kliničnih ukrepov skladno z bolnikovo klinično sliko. Najbolj učinkovit način odstranjevanja laktata in metformina je hemodializa. S 4-urno hemodializo se je kanagliflozin izločil v zanemarljivo

majhnem obsegu. Ni pričakovati, da bi kanagliflozin iz telesa lahko odstranjevali s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov. Oznaka ATC: A10BD16.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Vokanamet je kombinacija dveh učinkovin, ki znižujeta koncentracijo glukoze v krvi in imata med seboj različen, a komplementaren mehanizem delovanja za izboljšanje urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: kanagliflozina, ki je zaviralec prenašalca SGLT2, in metforminjevega klorida iz skupine bigvanidov.

KANAGLIFLOZIN

Prenašalni protein za natrij in glukozo v ledvicah 2 (SGLT2 - sodium-glucose co-transporter 2), ki je prisoten v proksimalnih ledvičnih tubulih, je odgovoren za večji del reabsorpcije filtrirane glukoze iz svetline ledvičnega tubula. Pokazalo se je, da je pri bolnikih s sladkorno boleznijo obseg reabsorpcije glukoze v ledvicah povečan, kar lahko prispeva k vztrajno zvišani koncentraciji glukoze v krvi. Kanagliflozin je peroralno aktiven zaviralec prenašalca SGLT2. Z zaviranjem prenašalca SGLT2 kanagliflozin zmanjša reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža prag za izločanje glukoze v ledvicah (RT_G - renal threshold for glucose), s tem pa poveča izločanje glukoze z urinom (UGE-urinary glucose excretion) in z mehanizmom, ki ni odvisen od insulina, zniža zvišane koncentracije glukoze v plazmi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Povečano izločanje glukoze z urinom zaradi zaviranja prenašalca SGLT2 se kaže tudi z osmotsko diurezo. Diuretični učinek povzroča znižanje sistoličnega krvnega tlaka. Poleg tega povečano izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo kalorij in s tem zmanjšanje telesne mase, kar so dokazali v študijah z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2.

Delovanje kanagliflozina na povečanje izločanja glukoze z urinom, s čimer neposredno zmanjša koncentracijo glukoze v plazmi, je neodvisno od insulina. V kliničnih študijah s kanagliflozinom so opazili izboljšanje ocene modela homeostaze za delovanje celic beta (model HOMA) in izboljšan odziv celic beta s sekrecijo insulina na stimulacijo z mešanim obrokom hrane.

V študijah faze III je odmerek 300 mg kanagliflozina pred obrokom enkrat na dan omogočil bolj obsežno zmanjšanje nihanja koncentracije glukoze v krvi po obroku kot odmerek 100 mg enkrat na dan. Do takega delovanja odmerka 300 mg kanagliflozina lahko pride deloma zaradi lokalnega zaviranja prenašalca SGLT1 v črevesju (pomembnega črevesnega prenašalca glukoze), ki je povezano s prehodno visoko koncentracijo kanagliflozina v svetlini črevesa, preden se zdravilo absorbira (kanagliflozin je šibak zaviralec prenašalca SGLT1). Študije niso pokazale, da bi kanagliflozin povzročal malabsorpcijo glukoze.

METFORMIN

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalno kot postprandialno koncentracijo glukoze v plazmi. Metformin ne spodbuja izločanja insulina in zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na tri načine:

- zmanjšuje nastajanje glukoze v jetih, tako da zavira glukoneogenezo in glikogenolizo,
- v mišicah poveča občutljivost za insulin, izboljša periferni privzem in koriščenje glukoze
- in upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin z delovanjem na glikogen-sintazo spodbuja znotrajcelično tvorbo glikogena in povečuje transportno zmožnost membranskih glukoznih prenašalcev GLUT-1 in GLUT-4.

Pri ljudeh ima metformin, neodvisno od svojega delovanja na glikemijo, ugodne učinke na presnovo lipidov. Metformin znižuje koncentracije skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov, kar so dokazali v nadzorovanih srednje dolgih oziroma dolgotrajnih kliničnih študijah pri uporabi terapevtskih odmerkov metformina.

Farmakodinamični učinki kanagliflozina

Po odmerjanju posameznih in večkratnih peroralnih odmerkov kanagliflozina bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 so opazili od odmerka odvisno znižanje praga za izločanje glukoze v ledvicah in povečano izločanje glukoze z urinom. V študijah faze I so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z začetno vrednostjo praga za izločanje glukoze v ledvicah približno 13 mmol/l pri meritvi 24 ur po 300 mg odmerku opazili največje znižanje tega praga na približno 4 mmol/l do 5 mmol/l, kar kaže, da je tveganje za hipoglikemijo zaradi zdravljenja majhno. V vseh študijah faze I je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejeli kanagliflozin bodisi v odmerku 100 mg ali 300 mg enkrat na dan, znižanje praga za izločanje glukoze povzročilo povečano izločanje glukoze z urinom, ki je znašalo od 77 g/dan do 119 g/dan. Tako izločanje glukoze z urinom pomeni izgubo 308 kcal/dan do 476 kcal/dan. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 sta se znižan prag za izločanje glukoze in povečano izločanje glukoze z urinom ohranila v celotnem 26-tedenskem obdobju odmerjanja. Opazili so zmerno povečanje volumna dnevno izločenega urina (večinoma za < 400 ml do 500 ml), ki pa se je v nekaj dneh po odmerjanju zmanjšalo. Kanagliflozin je prehodno povečal izločanje sečne kisline z urinom (1. dan za 19% v primerjavi z izhodiščno vrednostjo, nato pa se je to povečanje postopoma zmanjševalo na 6% 2. dne in na 1% 13. dne). To je spremljalo vztrajno znižanje koncentracije sečne kisline v serumu za približno 20%.

Klinična učinkovitost in varnost

Sočasno uporabo kanagliflozina in metformina so preučevali pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih glikemija ni bila zadovoljivo urejena kljub zdravljenju z metforminom v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili.

Študij klinične učinkovitosti zdravila Vokanamet niso izvedli. Pri zdravih osebah pa so dokazali, da je zdravilo Vokanamet bioekvivalentno kanagliflozinu in metforminu, ki so ju preiskovancem odmerjali sočasno v obliki ločenih tablet.

KANAGLIFLOZIN

V devetih dvojno slepih, nadzorovanih kliničnih študijah učinkovitosti in varnosti, ki so jih izvedli za oceno učinka kanagliflozina na urejanje glikemije, je skupno sodelovalo 10.285 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, med katerimi jih je 5.151 prejelo kanagliflozin v kombinaciji z metforminom. Med bolniki, ki so prejeli kanagliflozin, je bila pripadnost različnim rasam naslednja: 72% bolnikov je bilo bele rase, 16% azijske rase, 4% črne rase, 8% je bilo pripadnikov drugih etničnih skupin. 16% bolnikov je bilo latinskoameriškega izvora. Približno 58% bolnikov je bilo moškega spola. Povprečna starost vseh bolnikov je bila 59,6 let (od 21 do 96 let), pri čemer je bilo 3.082 bolnikov starih najmanj 65 let, 510 bolnikov pa najmanj 75 let. 58% bolnikov je imelo indeks telesne mase (ITM) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.

S placebo nadzorovane študije

Kanagliflozin so preučevali v monoterapiji, kot dvotirno zdravljenje skupaj z metforminom oziroma s sulfonilsečnino, kot tretirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino oziroma z metforminom in s pioglitazonom ter kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z insulinom (preglednica 3). Rezultati pri uporabi kanagliflozina v primerjavi z uporabo placeba so bili večinoma klinično in statistično značilni ($p < 0,001$) pri urejanju glikemije, vključno z urejanjem odstotka glikoziliranega hemoglobina (HbA_{1c}) z odstotkom bolnikov, ki so dosegli raven $\text{HbA}_{1c} < 7\%$, s spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in spremembo koncentracije glukoze v plazmi 2 uri po obroku. Poleg

tega so pri bolnikih opazili zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z uporabo placeba.

Prgelednica 3: Rezultati učinkovitosti iz s placebom nadzorovanih kliničnih študij^a

Dvotirno zdravljenje z metforminom (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		placebo + metformin (n = 183)
	100 mg (n = 368)	300 mg (n = 367)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,94	7,95	7,96
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,79	-0,94	-0,17
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,62 ^b (-0,76; -0,48)	-0,77 ^b (-0,91; -0,64)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	45,5	57,8	29,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	88,7	85,4	86,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-3,7	-4,2	-1,2
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,5 ^b (-3,1; -1,9)	-2,9 ^b (-3,5; -2,3)	N/A ^c
Trotirno zdravljenje z metforminom in s sulfonilsečnino (26 tednov)			
	kanagliflozin + metformin in sulfonilsečnina		placebo + metformin in sulfonilsečnina (n = 156)
	100 mg (n = 157)	300 mg (n = 156)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,13	8,13	8,12
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,85	-1,06	-0,13
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,71 ^b (-0,90; -0,52)	-0,92 ^b (-1,11; -0,73)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	43,2	56,6	18,0
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	93,5	93,5	90,8
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,1	-2,6	-0,7
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-1,4 ^b (-2,1; -0,7)	-2,0 ^b (-2,7; -1,3)	N/A ^c
Dodatno zdravljenje pri zdravljenju z insulinom ^d (18 tednov)			
	kanagliflozin + insulin		placebo + insulin (n = 565)
	100 mg (n = 566)	300 mg (n = 587)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,33	8,27	8,20
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,63	-0,72	0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,65 ^b (-0,73; -0,56)	-0,73 ^b (-0,82; -0,65)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA_{1c} < 7%	19,8	24,7	7,7

telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	96,9	96,7	97,7
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-1,8	-2,3	0,1
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (97,5% IZ)	-1,9 ^b (-2,2; -1,5)	-2,4 ^b (-2,8; -2,0)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d kanagliflozin kot dodatek k zdravljenju z insulinom (skupaj z drugimi antihyperglikemičnimi zdravili ali brez njih)

Poleg zgoraj prikazanih študij so izvedli še 18-tedensko podštudijo z dvotirnim zdravljenjem s sulfonilsečnino in 26-tedensko študijo s trotirnim zdravljenjem z metforminom in pioglitazonom, katerih rezultati glede učinkovitosti zdravila pri urejanju glikemije so večinoma primerljivi z rezultati drugih študij.

V usmerjeni študiji so dokazali, da je sočasna uporaba kanagliflozina v odmerku 50 mg oziroma 150 mg dvakrat na dan v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom povzročila klinično pomembne in statistično značilne rezultate nadzora glikemije v primerjavi s placebom, vključno z odstotkom bolnikov, ki so dosegli $HbA_{1c} < 7\%$, spremembo koncentracije glukoze na tešče od izhodiščne vrednosti in zmanjšanjem telesne mase, kot je prikazano v preglednici 4.

Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti kanagliflozina, pri odmerjanju dvakrat na dan v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah^a

	kanagliflozin		placebo (n = 93)
	50 mg dvakrat na dan (n = 93)	150 mg dvakrat na dan (n = 93)	
HbA _{1c} (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,63	7,53	7,66
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,45	-0,61	-0,01
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,44 ^b (-0,637; -0,251)	-0,60 ^b (-0,792; -0,407)	N/A ^c
% bolnikov, ki so dosegli HbA _{1c} < 7%	47,8 ^d	57,1 ^b	31,5
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	90,59	90,44	90,37
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,8	-3,2	-0,6
razlika v primerjavi s placebom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,2 ^b (-3,1; -1,3)	-2,6 ^b (-3,5; -1,7)	N/A ^c

^a populacija, ki so jo nameravali zdraviti (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji

^b $p < 0,001$ v primerjavi s placebom

^c N/A - navedba ni smiselna

^d $p = 0,013$ v primerjavi s placebom

Študije nadzorovane z učinkovino

Kanagliflozin so primerjali z glimepiridom v okviru dvotirnega zdravljenja z metforminom, s sitagliptinom v okviru trotirnega zdravljenja z metforminom in s sulfonilsečnino (preglednica 5). 100 mg kanagliflozina je v kombinaciji z metforminom povzročilo podobno znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid, odmere 300 mg pa večje znižanje odstotka HbA_{1c} od izhodišča kot glimepirid ($p < 0,05$), kar dokazuje neinferiornost kanagliflozina. Do najmanj ene hipoglikemije v 52 tednih zdravljenja je prišlo pri manjšem deležu bolnikov, ki so prejeli 100 mg kanagliflozina

enkrat na dan (5,6%) oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan (4,9%), kot pri zdravljenju z glimepiridom (34,2%). V študiji, v kateri so primerjali odmerke 300 mg kanagliflozina enkrat na dan z odmerkom 100 mg sitagliptina pri tretirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino, so dokazali neinferiornost ($p < 0,05$) kanagliflozina in superiorno zmanjšanje odstotka HbA_{1c} ($p < 0,05$) v primerjavi s sitagliptinom. Pogostnost hipoglikemij pri uporabi 300 mg kanagliflozina enkrat na dan je bila 40,7%, pri uporabi 100 mg sitagliptina pa 43,2%. Poleg tega so opazili tudi pomembno zmanjšanje telesne mase in znižanje sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z glimepiridom in s sitagliptinom.

Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti iz kliničnih študij nadzorovanih z učinkovino

V primerjavi z glimepiridom pri dvotirnem zdravljenju z metforminom (52 tednov)			
	kanagliflozin + metformin		glimepirid (s titracijo) + metformin (n = 482)
	100 mg (n = 483)	300 mg (n = 485)	
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	7,78	7,79	7,83
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-0,82	-0,93	-0,81
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,01 ^b (-0,11; 0,09)	-0,12 ^b (-0,22; -0,02)	N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli HbA1c < 7%	53,6	60,1	55,8
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	86,8	86,6	86,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-4,2	-4,7	1,0
razlika v primerjavi z glimepiridom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-5,2 ^b (-5,7; -4,7)	-5,7 ^b (-6,2; -5,1)	N/A ^c
V primerjavi s sitagliptinom pri trotirnem zdravljenju z metforminom in sulfonilsečnino (52 tednov)			
	kanagliflozin 300 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 377)		sitagliptin 100 mg + metformin in sulfonilsečnina (n = 378)
HbA1c (%)			
izhodiščna (povprečna) vrednost	8,12		8,13
sprememba od izhodiščne vrednosti (prilagojena povprečna vrednost)	-1,03		-0,66
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-0,37 ^b (-0,50; -0,25)		N/A ^c
bolniki (%), ki so dosegli raven HbA1c < 7%	47,6		35,3
telesna masa			
izhodiščna (povprečna) vrednost v kg	87,6		89,6
sprememba od izhodiščne vrednosti v % (prilagojena povprečna vrednost)	-2,5		0,3
razlika v primerjavi s sitagliptinom (prilagojena povprečna vrednost) (95% IZ)	-2,8 ^d (-3,3; -2,2)		N/A ^c

-
- ^a populacija z namenom zdravljenja (intention-to-treat) z uporabo zadnje meritve v študiji pred prejemom nujnih zdravil v primeru hipoglikemije
- ^b $p < 0,05$
- ^c N/A: navedba ni smiselna
- ^d $p < 0,001$

Posebne skupine bolnikov

V dveh študijah, ki so ju izvajali pri posebnih skupinah bolnikov (pri starejših bolnikih in pri bolnikih s tveganjem oziroma s povečanim tveganjem za kardiovaskularne bolezni), so kanagliflozin dodali k stabilni shemi zdravljenja sladkorne bolezni posameznega bolnika (dieti, monoterapiji ali kombinaciji zdravil).

Starejši bolniki

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 26 tednov je bilo skupno vključenih 714 bolnikov, starih od ≥ 55 do ≤ 80 let (227 bolnikov je bilo starih od 65 do < 75 let, 46 bolnikov je bilo starih od 75 do < 80 let), njihova glikemija ni bila ustrezno urejena z dotedanjim načinom zdravljenja sladkorne bolezni (z antihiperglikemičnimi zdravili in/ali dieto ter telesno dejavnostjo). Pri bolnikih so opazili statistično značilno ($p < 0,001$) spremembo odstotka HbA_{1c} od izhodiščne vrednosti glede na placebo za -0,57% oziroma -0,70% pri uporabi odmerka 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Glukoza v plazmi na tešče

V štirih s placebom nadzorovanih študijah je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma povzročil povprečno spremembo koncentracije glukoze v plazmi na tešče glede na placebo od -1,2 mmol/l do -1,9 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in od -1,9 mmol/l do -2,4 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Navedena znižanja so se ohranila v celotnem obdobju zdravljenja in so dosegala skoraj največji obseg po prvem dnevu zdravljenja.

Koncentracije glukoze po obroku

Po stimulaciji z mešanim obrokom je kanagliflozin v monoterapiji ali kot dodatno zdravilo v kombinaciji z enim ali dvema peroralnima antihiperglikemičnima zdraviloma zmanjšal koncentracije glukoze v krvi po obroku (PPG- postprandial glucose) od izhodišča v primerjavi s placebom za -1,5 mmol/l do -2,7 mmol/l pri 100 mg kanagliflozina enkrat na dan in za -2,1 mmol/l do -3,5 mmol/l pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Kanagliflozin je znižal koncentracijo glukoze pred obrokom in zmanjšal obseg nihanj koncentracij glukoze po obroku.

Telesna masa

Kanagliflozin kot dodatno zdravilo v okviru dvotirnega ali trotirnega zdravljenja z metforminom je v odmerku 100 mg oziroma 300 mg enkrat na dan po 26 tednih povzročil statistično značilno odstopno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom. V dveh 52-tedenskih aktivno nadzorovanih študijah, v katerih so kanagliflozin primerjali z glimepiridom oziroma s sitagliptinom, je 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan kot dodatno zdravilo pri zdravljenju z metforminom povzročilo trajno in statistično značilno zmanjšanje telesne mase s povprečno spremembo odstotka telesne mase -4,2% oziroma -4,7% v primerjavi z uporabo kombinacije glimepirida in metformina (1,0%). 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino je v povprečju spremenilo telesno maso za -2,5% v primerjavi s sitagliptinom v kombinaciji z metforminom in s sulfonilsečnino (za 0,3%).

Pri podskupini bolnikov ($n = 208$), ki je bila del aktivno nadzorovane študije dvotirnega zdravljenja z metforminom, so bolnikom opravili preiskavo z metodo DEXA (DEXA - Dual Energy X-ray densitometry) in opravili računalniško tomografijo trebuha za oceno sestave telesa. Rezultati so pokazali, da je približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase ob uporabi kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe, pri čemer je bila količina izgubljene visceralne maščobe približno enaka količini podkožne trebušne maščobe. 211 bolnikov iz klinične študije s starejšimi bolniki je sodelovalo v podskupini, v kateri so bolnikom analizirali sestavo telesa z metodo DEXA. Analiza je pokazala, da je v primerjavi s placebom približno dve tretjini zmanjšanja telesne mase zaradi

kanagliflozina mogoče pripisati izgubi telesne maščobe. Pomembnih sprememb kostne gostote v trabekularni in kortikalni kostnini ni bilo.

Kardiovaskularna varnost

Vnaprej dogovorjeno vmesno metaanalizo domnevnih večjih kardiovaskularnih dogodkov so izvedli na podatkih 9.632 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 iz kliničnih študij faze II in III, med katerimi je tudi 4.327 bolnikov (44,9%), ki imajo katero od kardiovaskularnih bolezni ali pa povečano tveganje za kardiovaskularne bolezni in so vključeni v kardiovaskularno študijo, ki še poteka. Razmerje ogroženosti za skupni primarni cilj opazovanja (čas do dogodka, ki je lahko kardiovaskularna smrt, možganska kap, ki jo bolnik preživi, miokardni infarkt, ki ga bolnik preživi, ali nestabilna angina pectoris, zaradi katere je treba bolnika sprejeti v bolnišnico) pri uporabi kanagliflozina (skupaj za oba odmerka) *proti* kombinirani vrednosti pri vseh primerjalnih zdravlilih skupaj, vključno s placebom, je bilo 0,91 (95% IZ: 0,68; 1,22), kar pomeni, da ni nobenih dokazov, da bi bilo pri uporabi kanagliflozina tveganje za kardiovaskularne dogodke večje kot pri uporabi primerjalnih zdravil. Razmerji ogroženosti za odmerke 100 mg in 300 mg enkrat na dan sta bili podobni.

Krvni tlak

Po rezultatih analize podatkov štirih, 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih študij ($n = 2.313$) je zdravljenje s 100 mg oziroma 300 mg kanagliflozina enkrat na dan povzročilo povprečno znižanje sistoličnega krvnega tlaka za -3,9 mmHg oziroma za -5,3 mmHg v primerjavi s placebom (znižanje za -0,1 mmHg). Učinek na diastolični krvni tlak je bil manjši s povprečnim znižanjem za -2,1 mmHg pri 100 mg in kanagliflozina enkrat na dan, -2,5 mmHg pri 300 mg kanagliflozina enkrat na dan v primerjavi z znižanjem za -0,3 mmHg pri placebo. Pri tem ni bilo opazne spremembe srčne frekvence.

Bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$

V podštudiji z bolniki z izhodiščno ravniyo HbA_{1c} od $> 10\%$ do $\leq 12\%$ so se pri monoterapiji s kanagliflozinom vrednosti HbA_{1c} (niso bile prirejene glede na placebo) zmanjšale za -2,13% od izhodiščne vrednosti pri odmerku 100 mg enkrat na dan in za -2,56% pri odmerku 300 mg enkrat na dan.

METFORMIN

V prospektivni randomizirani študiji sladkorne bolezni (UKPDS - UK Prospective Diabetes Study) so ugotovili dolgoročno korist intenzivnega urejanja glikemije pri sladkorni bolezni tipa 2. Za bolnike s prekomerno telesno maso, ki so bili zdravljeni z metforminom po neuspešnem zdravljenju samo z dieto, je analiza rezultatov pokazala:

- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli zaplet sladkorne bolezni v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1.000 bolnikov-let) v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto (43,3 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino, in bolnikov, zdravljenih samo z insulinom (40,1 dogodka/1.000 bolnikov-let), $p = 0,0034$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za umrljivost, povezano s sladkorno boleznijo: metformin 7,5 dogodka /1.000 bolnikov-let, samo dieta: 12,7 dogodka/1.000 bolnikov-let, $p = 0,017$;
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za celokupno umrljivost: skupina z metforminom 13,5 dogodka/1.000 bolnikov-let v primerjavi s skupino bolnikov, zdravljenih samo z dieto, 20,6 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,011$) in v primerjavi z združeno skupino bolnikov, zdravljenih samo s sulfonilsečnino ali samo z insulinom, 18,9 dogodka/1.000 bolnikov-let ($p = 0,021$);
- statistično značilno zmanjšanje absolutnega tveganja za miokardni infarkt: metformin 11 dogodkov/1.000 bolnikov-let, samo dieta 18 dogodkov/1.000 bolnikov-let ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Vokanamet za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo VOKANAMET

S študijami bioekvivalence pri zdravih osebah so dokazali, da so kombinirane tablete zdravila Vokanamet jakosti 50 mg/850 mg, 50 mg/1.000 mg, 150 mg/850 mg in 150 mg/1.000 mg bioekvivalentne sočasnemu odmerjanju ustreznih odmerkov kanagliflozina in metformina v ločenih tabletah.

Odmerjanje zdravila Vokanamet 150 mg/1.000 mg skupaj s hrano ni vplivalo na celotno izpostavljenost kanagliflozinu. Pri odmerjanju skupaj s hrano se AUC metformina ni spremenila, povprečna najvišja koncentracija metformina pa se je znižala za 16%. Pri obeh sestavinah so po hranjenju opazili podaljšan čas do najvišje koncentracije v plazmi (2 uri za kanagliflozin in 1 ura za metformin). Navedene spremembe po vsej verjetnosti niso klinično pomembne. Za metformin je priporočeno jemanje ob obroku za zmanjšanje pogostosti gastrointestinalnih neželenih učinkov, zato tudi za zdravilo Vokanamet velja priporočilo jemanja ob obroku, s čimer se zmanjša možnost, da bi zdravilo slabo prenašali zaradi vsebnosti metformina.

KANAGLIFLOZIN

Farmakokinetika kanagliflozina je v bistvu enaka pri zdravih osebah in pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri zdravih osebah je po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg oziroma 300 mg prišlo do hitre absorpcije kanagliflozina, pri čemer je do najvišje koncentracije v plazmi prišlo 1 do 2 uri po odmerjanju (mediana vrednost T_{max}). Najvišja koncentracija kanagliflozina v plazmi (C_{max}) in njegova AUC sta se povečevali sorazmerno z odmerkom v okviru odmerjanja od 50 mg do 300 mg. Navidezni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) (izražen kot povprečna vrednost $\pm$ standardna deviacija) je bil $10,6 \pm 2,13$ ure oziroma $13,1 \pm 3,28$ ure pri odmerku 100 mg oziroma 300 mg. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po 4 do 5 dneh odmerjanja 100 mg do 300 mg kanagliflozina enkrat na dan. Farmakokinetika kanagliflozina ni odvisna od časa odmerjanja, po večkratnih odmerkih 100 mg in 300 mg pa je prišlo do kopičenja kanagliflozina v plazmi v obsegu do 36%.

Absorpcija

Povprečna absolutna peroralna biološka uporabnost kanagliflozina je približno 65%. Sočasno odmerjanje kanagliflozina z obrokom, ki vsebuje veliko maščob, ni vplivalo na farmakokinetiko kanagliflozina, zato je kanagliflozin mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je bil povprečen volumen porazdelitve kanagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja (V_d) po enkratni intravenski infuziji 119 litrov, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Kanagliflozin se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (v 99%), večinoma na albumine. Vezava na beljakovine ni odvisna od koncentracije kanagliflozina v plazmi. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine v plazmi ni pomembno spremenjena.

Biotransformacija

O-glukuronidacija je glavna presnovna pot izločanja kanagliflozina, in sicer večinoma poteka z encimoma UGT1A9 in UGT2B4, pri čemer nastaneta dva neaktivna O-glukuronidna presnovka. Obseg z encimom CYP3A4 posredovanega (oksidativnega) metabolizma kanagliflozina pri ljudeh je majhen (znaša približno 7%).

V *in vitro* študijah kanagliflozin pri odmerkih, višjih od terapevtskih, ni niti zaviral izoencimov citokroma P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, ali CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, niti induciral CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. *In vivo* niso opazili klinično pomembnega učinka na CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega s [^{14}C] označenega peroralnega odmerka kanagliflozina zdravim osebam so 41,5% danega radioaktivnega odmerka prestregli v blatu v obliki kanagliflozina, 7,0% v obliki hidroksiliranega metabolita in 3,2% v obliki O-glukuronidnega presnovka. Obseg enterohepatične cirkulacije kanagliflozina je zanemarljiv.

Približno 33% danega radioaktivno označenega odmerka se je izločilo z urinom, največ v obliki O-glukuronidnih presnovkov (30,5%). V urinu se je izločil manj kot 1% odmerka nespremenjenega kanagliflozina. Ledvični očistek pri odmerkih 100 mg in 300 mg je znašal od 1,30 ml/min do 1,55 ml/min.

Kanagliflozin je učinkovina z majhnim očistkom, saj je njegov povprečni sistemski očistek pri zdravih osebah po intravenskem odmerjanju približno 192 ml/min.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V odprti študiji s posameznimi odmerki so ocenjevali farmakokinetične lastnosti kanagliflozina v odmerku 200 mg pri osebah z različnimi stopnjami okvare ledvic (po klasifikaciji glede na očistek kreatinina po Cockcroft-Gaultovi enačbi) v primerjavi z zdravimi osebami. V študijo je bilo vključenih 8 oseb z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina ≥ 80 ml/min), 8 oseb z blago okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 50 ml/min do < 80 ml/min), 8 oseb z zmerno okvaro ledvic (z očistkom kreatinina od 30 ml/min do < 50 ml/min), 8 oseb s hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina < 30 ml/min) in 8 oseb s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo.

Najvišja koncentracija ($C_{\max}$) kanagliflozina je bila zmerno zvišana pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic, in sicer za 13%, za 29% oziroma za 29%, pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, pa ni bila zvišana. Pri bolnikih z blago, z zmerno oziroma s hudo okvaro ledvic je bila AUC kanagliflozina v plazmi povečana za približno 17%, 63% oziroma 50% v primerjavi z zdravimi osebami, AUC bolnikov s končno ledvično odpovedjo pa je bila podobna AUC pri zdravih osebah.

Kanagliflozin se pri hemodializi odstrani v zanemarljivo majhnem obsegu.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) oziroma z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razreda B) so po enkratnem odmerku 300 mg kanagliflozina vrednosti geometričnega povprečja $C_{\max}$ kanagliflozina znašale 107% oziroma 96% teh vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo, geometrično povprečje AUC_{∞} kanagliflozina pa je znašalo 110% oziroma 111% te vrednosti pri osebah z normalno jetrno funkcijo.

Navedene razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Starostniki (≥ 65 let)

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko kanagliflozina (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Študij za ugotavljanje farmakokinetičnih lastnosti kanagliflozina pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Druge posebne populacije

Farmakogenetika

UGT1A9 in UGT2B4 sta podvržena genetskemu polimorfizmu. Pri analizi združenih kliničnih podatkov so opazili povečanja v AUC kanagliflozina pri nosilcih UGT1A9*1/*3 za 26% in pri nosilcih UGT2B4*2/*2 za 18%. Ni pričakovano, da bi bila ta povečanja izpostavljenosti

kanagliflozinu klinično pomembna. Verjetno je učinek večji, če je posameznik homozigot (UGT1A9*3/*3, pogostnost < 0,1%), vendar tega niso preiskovali.

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike spol, rasa/etnična pripadnost in indeks telesne mase niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko kanagliflozina.

METFORMIN

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji tablete z metforminijevim kloridom je C_{max} dosežen po približno 2,5 ure (T_{max}). Pri zdravih odraslih je absolutna biološka uporabnost 500 miligramske oziroma 850-miligramske tablete z metforminijevim kloridom približno 50-60%. Po peroralnem odmerjanju je neabsorbirani delež v blatu znašal 20-30%.

Po peroralnem odmerjanju je absorpcija metformina nepopolna in poteka do zasičenja. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metformina nelinearna.

Pri običajnih odmerkih in shemah odmerjanja dosežejo koncentracije v plazmi stanje dinamičnega ravnovesja v 24-48 urah, in so večinoma manjše od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih študijah C_{max} tudi pri najvišjih odmerkih ni presegal 5 µg/ml.

Hrana nekoliko upočasni absorpcijo metformina in zmanjša njen obseg. Po zaužitju 850-miligramske tablete je bila največja koncentracija v plazmi manjša za 40%, AUC za 25%, čas do najvišje koncentracije v plazmi pa daljši za 35 minut. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Porazdelitev

Obseg vezave na plazemske proteine je zanemarljiv. Metformin se porazdeli v eritrocite. Najvišja koncentracija v krvi je nižja od največje koncentracije v plazmi, nastopi pa ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni predelek porazdelitve. Povprečni V_d je znašal 63-276 litrov.

Biotransformacija

Metformin se izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovkov pri ljudeh niso ugotovili.

Izločanje

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur.

Če je delovanje ledvic moteno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z zmanjšanjem očistka kreatinina, zato je razpolovni čas izločanja podaljšan, kar povzroči zvišane koncentracije metformina v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: Po enkratnem odmerku 500 mg metforminijevega klorida je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih enak kot pri zdravih odraslih.

Študija večkratnih odmerkov: Podatki se nanašajo na eno študijo. Po večkratnem odmerjanju 500 mg dvakrat na dan 7 dni je bil pri pediatričnih bolnikih C_{max} manjši za 33%, AUC_{0-t} pa za 40% v primerjavi z vrednostmi pri odraslih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli večkratne odmerke 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Te ugotovitve nimajo večjega kliničnega pomena, ker je treba odmerek vedno prilagoditi glede na urejenost glikemije pri posameznemu bolniku.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kanagliflozin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri izpostavljenostih, ki so do 19-krat presegale izpostavljenosti pri ljude, pri največjem priporočenem odmerku (MRHD-Maximum Recommended Human Dose) pri podganah kanagliflozin ni imel učinka na plodnost in zgodnji razvoj zarodka.

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile 73-krat in 19-krat večje od kliničnih pri odmerkih 100 mg in 300 mg, opazili zakasnitev osifikacije metatarzalnih kosti. Ali lahko zakasnitve osifikacije pripišemo vplivu kanagliflozina na homeostazo kalcija, ki so ga opazili pri odraslih podganah, ni znano.

Kanagliflozin, ki so ga v študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja dajali samicam od 6. dneva brejosti do 20. dneva laktacije, je v odmerkih > 30 mg/kg/dan, ki so bili toksični za samico ($\geq 5,9$ -krat večja izpostavljenost, kot pri ljudeh pri MHRD) povzročil zmanjšano telesno maso mladičev moškega in ženskega spola. Pri samicah je bila toksičnost omejena na zmanjšano pridobivanje telesne mase.

Študija pri podganih mladičih, ki so jim dajali kanagliflozin od 1. do 90. dne po skotitvi, ni pokazala povečane občutljivosti v primerjavi z učinki, ki so jih opazili pri odraslih podganah. Pri izpostavljenostih, ki so 2,4-krat in 0,6-krat presegale klinične izpostavljenosti pri odmerkih 100 mg in 300 mg so opazili razširjenje ledvičnega meha, pri čemer niso opazili učinka te spremembe (NOEL-No Observed Effect Level). Opisana sprememba se v 1-mesečnem obdobju brez jemanja zdravila ni popolnoma izboljšala. Opažene spremembe na ledvicah podganih mladičev lahko najverjetneje pripišemo zmanjšani sposobnosti razvijajočih se ledvic podgan, da izločijo s kanagliflozinom povzročene povečane količine urina, saj funkcionalni razvoj podganih ledvic poteka še v 6. tednu starosti.

V dvoletni študiji kanagliflozin pri odmerjanju 10, 30 ali 100 mg/kg ni povečal pogostnosti pojavljanja tumorjev pri mišjih samcih in samicah. Najvišji odmerek 100 mg/kg predstavlja do 14-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Kanagliflozin je v vseh preskušanih odmerkih (10, 30 in 100 mg/kg) povečal pogostnost tumorja Leydigovih celic v modih pri podganih samcih, pri čemer najnižji odmerek 10 mg/kg predstavlja približno 1,5-kratnik kliničnega odmerka 300 mg glede na izpostavljenost zdravilu (AUC). Višji odmerki kanagliflozina (100 mg/kg) so pri podganih samcih in samicah povečali pogostnost feokromocitoma in tumorjev ledvičnih tubulov. Glede na AUC izpostavljenosti zdravilu je odmerek brez opaženega učinka (NOEL) 30 mg/kg/dan za feokromocitom in tumorje ledvičnih tubulov predstavljal približno 4,5-krat večjo izpostavljenost zdravilu kot klinični odmerek 300 mg. Na podlagi izsledkov predkliničnih in kliničnih mehanističnih študij velja, da so tumorji Leydigovih celic, tumorji ledvičnih tubulov in feokromocitomi specifični za podgane. Kaže, da do tumorjev ledvičnih tubulov in feokromocitomov, ki jih pri podganah povzroča kanagliflozin, prihaja zaradi malabsorpcije ogljikovih hidratov, do katere pride zaradi zaviralnega delovanja kanagliflozina na črevesni prenašalec SGLT1 v črevesju podgan. Izsledki mehanističnih kliničnih študij pri odmerkih kanagliflozina, ki do 2-krat presegajo najvišji priporočen klinični odmerek, ne kažejo, da bi pri ljudeh prihajalo do malabsorpcije ogljikovih hidratov. Tumorji Leydigovih celic so povezani zvišanjem koncentracije luteinizirajočega hormona (LH), kar je že znan mehanizem tvorbe tumorja Leydigovih celic pri podganah. V 12-tedenski klinični študiji se pri bolnikih moškega spola, ki so prejeli kanagliflozin, koncentracija LH brez stimulacije ni zvišala.

Metformin

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ocena tveganja za okolje: Klinična uporaba obeh učinkovin zdravila Vokanamet, kanagliflozina in metformina, predvidoma ne vpliva na okolje.

Kanagliflozin/Metformin

V študiji embrio-fetalnega razvoja pri podganah je uporaba samo metformina (300 mg/kg/dan) preprečila zakostenevanje oziroma povzročila nepopolno zakostenevanje, medtem ko samostojna uporaba kanagliflozina (60 mg/kg/dan) ni imela nobenega učinka. Pri odmerjanju kombinacije kanagliflozin/metformin v odmerku 60/300 mg/kg/dan (pri izpostavljenosti, ki je bila 11-krat oziroma 13-krat večja od klinične izpostavljenosti kanagliflozinu oziroma metforminu pri odmerkih 300/2000 mg) so bili učinki bolj izraženi kot pri uporabi samo metformina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hipromeloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga

150 mg/1.000 mg:
makrogol 3350
polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, indukcijsko zataljeno folijo in sušilnim sredstvom.

Plastenka vsebuje 20 ali 60 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj:

1 x 20 filmsko obloženih tablet

1x 60 filmsko obloženih tablet

180 (3 x 60) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/918/010 (20 tablet)

EU/1/14/918/011 (60 tablet)

EU/1/14/918/012 (180 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. april 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega hidroklorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet. Plastenk se ne sme izdajati posamezno.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

vokanamet 50 mg/850 mg

vokanamet 50 mg/1000 mg

vokanamet 150 mg/850 mg

vokanamet 150 mg/1000 mg

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI (pakiranje s 3 plastenkami)****1. IME ZDRAVILA**

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
kanagliflozin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega hidroklorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 50 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 850 mg metforminijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje kanagliflozinijev hemihidrat v količini, ki ustreza 150 mg kanagliflozina, in 1.000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

180 filmsko obloženih tablet (3 plastenke s 60 tabletami).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/918/001 (50 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/002 (50 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/003 (50 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/004 (50 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/005 (50 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/006 (50 mg/1000 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/007 (150 mg/850 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/008 (150 mg/850 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/009 (150 mg/850 mg - 180 tablet)
EU/1/14/918/010 (150 mg/1000 mg - 20 tablet)
EU/1/14/918/011 (150 mg/1000 mg - 60 tablet)
EU/1/14/918/012 (150 mg/1000 mg - 180 tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

vokanamet 50 mg/850 mg
vokanamet 50 mg/1000 mg
vokanamet 150 mg/850 mg
vokanamet 150 mg/1000 mg

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vokanamet 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 50 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Vokanamet 150 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete

kanagliflozin/metforminijev klorid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Vokanamet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vokanamet
3. Kako jemati zdravilo Vokanamet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Vokanamet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Vokanamet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Vokanamet vsebuje dve različni učinkovini: kanagliflozin in metformin. Pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 obe učinkovini, vsaka na svoj način, znižujeta koncentracijo glukoze (sladkorja) v krvi.

To zdravilo je mogoče uporabljati samostojno ali pa skupaj z drugimi zdravili, ki jih morda že uporabljate pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 (kot so insulin, zaviralci encima DPP-4 [na primer sitagliptin, saksagliptin in linagliptin], sulfonilsečnine [na primer glimepirid ali glipizid] ali pioglitazon) in znižujejo koncentracijo sladkorja v krvi. Morda za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 že jemljete eno ali več navedenih zdravil. Zdravilo Vokanamet se uporablja, kadar koncentracije sladkorja v krvi ne morete ustrezno nadzorovati z jemanjem metformina ali metformina v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni. Če kanagliflozin in metformin že jemljete v obliki ločenih tablet, jih lahko zdravilo Vokanamet lahko nadomesti v obliki ene tablete.

Pri zdravljenju je pomembno, da upoštevate navodila o dieti in telesni dejavnosti, ki sta vam jih dala zdravnik ali medicinska sestra.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezen, pri kateri vaše telo ne tvori dovolj insulina oziroma insulin, ki ga tvori vaše telo, ne deluje tako dobro, kot bi moral. Vaše telo lahko izdela tudi preveč sladkorja. Če pride do tega, se koncentracija sladkorja (glukoze) v krvi zviša. To lahko povzroča resna zdravstvena stanja, kot so bolezni srca in ledvic, slepota in amputacija (odstranitev katerega od udov ali njegovega dela).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Vokanamet

Ne jemljite zdravila Vokanamet

- če ste alergični na kanagliflozin, metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če imate težave z ledvicami ali jetri
- če prebolevate hudo okužbo
- če ste iz telesa izgubili veliko vode (ste dehidrirani) na primer zaradi dolgotrajne ali hude driske ali če ste večkrat zaporedoma bruhal
- če ste kdaj imeli diabetično predkomo
- če imate diabetično ketoacidozo (zaplet sladkorne bolezni z visoko ravniyo sladkorja v krvi, s hitro izgubo telesne mase, siljenjem na bruhanje [navzeo] ali bruhanjem)
- če ste pred nedavnim doživeli srčni infarkt ali če imate resne težave s krvnim obtokom, kot sta šok ali oteženo dihanje
- če prekomerno uživate alkohol (bodisi vsakodnevno ali samo občasno)
- če ste pred nedavnim doživeli srčno odpoved.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja tega zdravila in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- kaj lahko storite, da boste preprečili dehidracijo
- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo sploh ne tvori insulina) - za zdravljenje te bolezni se zdravila Vokanamet ne sme uporabljati.
- če ste hitro izgubili telesno maso, vam je slabo ali bruhat, imate bolečine v trebuhu, ste hudo žejni, hitro in globoko dihate, ste zmedeni, neobičajno zaspani ali utrujeni, imate sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih, spremenjen vonj urina ali znoja, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znaki "diabetične ketoacidoze" – motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi povečane koncentracije "ketonskih teles" v urinu in krvi, kar pokažejo laboratorijske preiskave. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko povečano v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkohola, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali povečane potrebe po insulinu zaradi večjega kirurškega posega ali resne bolezni.
- če ste že imeli katero od resnih bolezni srca ali ste preživeli možgansko kap
- če jemljete zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzive) in ste imeli že kdaj znižan krvni tlak (hipotenzijo). Več podatkov lahko najdete spodaj pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo Vokanamet".

Delovanje ledvic

Preden začnete jemati to zdravilo in med jemanjem tega zdravila bo zdravnik preverjal delovanje vaših ledvic s krvno preiskavo.

Bodite pozorni na neželene učinke

Laktacidoza je nujno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici. Če opazite katerega od znakov laktacidoze, ki lahko vključujejo siljenje na bruhanje (navzeo) ali bruhanje, bolečine v trebuhu, hudo oslabeledost, mišične krče, nepojasnjeno hujšanje, hitro dihanje ali občutek mraza ali neprijeten občutek, **takoj prenehajte jemati zdravilo Vokanamet in pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico.** Glejte poglavje 4.

Kirurški posegi in rentgensko slikanje

Zdravniku povejte, da jemljete zdravilo Vokanamet, če boste imeli:

- kirurški poseg v splošni, spinalni ali epidurani anesteziji. Morda boste morali za nekaj dni pred kirurškim posegom in po njem prekiniti uporabo zdravila Vokanamet

- rentgensko slikanje, pri katerem vam bodo vbrizgali kontrastno sredstvo. Z uporabo zdravila Vokanamet boste morali prenehati pred ali med rentgenskim slikanjem ter še 2 dneva po njem. Preden boste spet začeli jemati zdravilo Vokanamet, morajo pregledati delovanje vaših ledvic.

Zdravnik bo določil, ali v času, ko ne jemljete zdravila Vokanamet, potrebujete katero od drugih zdravil za uravnavanje sladkorja v krvi. Zelo pomembno je, da se skrbno držite navodil svojega zdravnika.

Prisotnost glukoze v urinu

V času jemanja tega zdravila bo zaradi načina delovanja kanagliflozina izvid preiskave prisotnosti sladkorja (glukoze) v urinu pozitiven.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let, uporaba zdravila Vokanamet ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Vokanamet

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To zdravilo namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje tega zdravila.

Zdravnika obvestite zlasti, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- insulin ali sulfonilsečnino (kot sta glimepirid ali glipizid), ki se uporabljajo za zdravljenje sladkorne bolezni – zdravnik vam bo morda znižal odmerek teh zdravil, da se vam koncentracija sladkorja v krvi ne bi preveč znižala (da ne bi prišlo do hipoglikemije)
- zdravila za zniževanje krvnega tlaka (antihipertenzivi), vključno z diuretiki (zdravila za izločanje prevelike količine vode iz telesa), ker tudi to zdravilo lahko zniža vaš krvni tlak tako, da poveča izločanje vode iz telesa. Znaki morebitnega prevelikega izločanja vode iz telesa so naštetni na začetku poglavja 4 "Možni neželeni učinki".
- šentjanževka (zeliščno zdravilo proti depresiji)
- karbamazepin, fenitoin ali fenobarbital (zdravila proti epileptičnim krčem)
- efavirenz ali ritonavir (zdravili, ki ju uporabljamo pri okužbi z virusom HIV)
- rifampicin (antibiotik, ki ga uporabljamo pri zdravljenju tuberkuloze)
- holestiramin (zdravilo za zniževanje koncentracije holesterola v krvi) Glejte poglavje 3 "Koliko zdravila je potrebno vzeti".
- digoksin ali digitoksin (zdravili, ki ju uporabljamo pri določenih boleznih srca). Če v času zdravljenja z zdravilom Vokanamet jemljete digoksin oziroma digitoksin, bo treba izmeriti njuni koncentraciji v krvi
- dabigatran (zdravilo za redčenje krvi, ki zmanjšuje nastajanje krvnih strdkov)
- zdravila, ki vsebujejo alkohol. Glejte poglavje "Zdravilo Vokanamet in alkohol"
- jodirana kontrastna sredstva (barvila, ki se uporabljajo pri rentgenskem slikanju). Glejte poglavje "Kirurški posegi in rentgensko slikanje"
- cimetidin (za zdravljenje želodčnih težav)
- kortikosteroidi (zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raznih bolezni, kot sta hudo vnetje kože ali astma), ki jih bolnik zaužije, inhalira ali prejme z injekcijo
- agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 (kot sta salbutamol ali terbutalin) za zdravljenje astme.

Zdravilo Vokanamet in alkohol

V času jemanja tega zdravila se izogibajte uživanju večjih količin alkohola in zdravil, ki vsebujejo alkohol, ker prevelika količina alkohola lahko poveča tveganje za kopičenje mlečne kisline v krvi (laktacidozo). Možnost za to je še večja, če stradate, ste podhranjeni ali imate težave z jetri. Glejte poglavje "Bodite pozorni na neželene učinke" in poglavje 4.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo ali preden nadaljujete z jemanjem tega zdravila.

Kanagliflozina, ki je ena od sestavin zdravila Vokanamet, ne smete jemati med nosečnostjo. Takoj, ko izveste, da ste noseči, se s svojim zdravnikom pogovorite o najboljšem načinu urejanja sladkorja v krvi med nosečnostjo brez uporabe zdravila Vokanamet.

Če dojite ne smete jemati tega zdravila. Z zdravnikom se pogovorite o prenehanju jemanja tega zdravila ali o prenehanju dojenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Vokanamet nima vpliva oziroma ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja z napravami ali s stroji, vendar so poročali o omotičnosti oziroma začasni stemnitvi pred očmi, kar bi lahko vplivalo na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja z napravami ali s stroji.

Jemanje zdravila Vokanamet sočasno z drugimi zdravili za sladkorno bolezen, ki jih imenujemo sulfonilsečnine (kot sta glimepirid ali glipizid), ali z insulinom lahko poveča tveganje za prekomerno znižanje sladkorja v krvi (za hipoglikemijo). Znaki hipoglikemije vključujejo zamegljen vid, mravljinčenje v ustnicah, tresenje, znojenje, bledico, spremembo razpoloženja ali občutek tesnobe ali zmedenosti. To lahko vpliva tudi na sposobnost vožnje avtomobila ali kolesa ter uporabe naprav in strojev. Če se pri vas pojavi katerikoli izmed naštetih znakov, o tem čimprej obvestite svojega zdravnika.

3. Kako jemati zdravilo Vokanamet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila je potrebno vzeti

- Odmerek zdravila Vokanamet je ena tableta dvakrat na dan.
- Jakost zdravila Vokanamet, ki ga boste jemali je odvisna od vaše bolezni in od tega, koliko kanagliflozina in metformina potrebujete za uravnavanje koncentracije sladkorja v krvi.
- Zdravnik vam bo predpisal ustrezno jakost zdravila.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite celo, z najmanj pol kozarca vode.
- Tableto je najbolje vzeti ob obroku. S tem boste zmanjšali možnost za draženje želodca.
- Poskušajte jemati tableto vsak dan ob istem času. Tako se boste lažje spomnili, da morate vzeti zdravilo.
- Če vam je zdravnik predpisal to zdravilo skupaj z zdravilom za zmanjševanje koncentracije holesterola, kot je holestiramin, morate vzeti to zdravilo vsaj 1 uro prej ali 4 do 6 ur po tem, ko ste vzeli zdravilo za zmanjševanje koncentracije holesterola.

Zdravnik vam bo morda predpisal zdravilo Vokanamet skupaj z drugim zdravilom, ki znižuje koncentracijo glukoze v krvi. Za najboljše rezultate zdravljenja jemljite vsa zdravila v skladu z navodili, ki vam jih da vaš zdravnik.

Prehrana in telesna dejavnost

Za nadzor nad sladkorno boleznijo morate še vedno upoštevati navodila vašega zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre o pravilni prehrani in telesni dejavnosti. Tudi med jemanjem tega zdravila nadaljujte s prehrano za nadzor sladkorne bolezni.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Vokanamet, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila, kot bi smeli, takoj obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Vokanamet

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek.

- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Vokanamet

Če prenehate jemati to zdravilo, se vam koncentracije sladkorja v krvi lahko zvišajo. Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Vokanamet in takoj poiščite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico:
laktacidoza (zelo redki, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- preveč mlečne kisline v krvi (laktacidoza). Laktacidoza se pogosteje pojavi pri ljudeh, ki imajo težave z ledvicami. Laktacidozo lahko povzroči tudi prekomerno zaužitje alkohola ali dolgotrajno stradanje.
 Znaki laktacidoze so lahko:
 - siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje
 - bolečine v trebuhu
 - huda oslabelost
 - mišični krči
 - nepojasnjeno hujšanje
 - hitro dihanje
 - občutek mraza ali neprijeten občutek

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo Vokanamet in čimprej poiščite zdravnika:

Dehidracija (občasni; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- prevelika izguba telesnih tekočin (dehidracija). Pogosteje se pojavi pri starejših ljudeh (starih 75 let ali več), pri ljudeh z boleznijo ledvic in pri ljudeh, ki jemljejo zdravila za odvajanje vode (diuretičke).
 Znaki dehidracije so lahko:
 - občutek omotice ali vrtoglavice
 - izguba zavesti (omedlevica) ali omotičnost oziroma omedlevica pri vstajanju v stoječ položaj
 - zelo suha ali lepljiva usta, občutek zelo močne žeje
 - občutek izredne šibkosti ali utrujenosti
 - izločanje zelo malo ali sploh nič urina
 - hiter srčni utrip

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, takoj pokličite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnico:

Diabetična ketoacidoza (redko, lahko se pojavi pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze so (glejte tudi poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi):

- povečane koncentracije "ketonskih teles" v urinu in krvi
- hitra izguba telesne mase
- slabost ali bruhanje
- bolečine v trebuhu
- huda žeja
- hitro in globoko dihanje
- zmedenost
- neobičajna zaspanost ali utrujenost
- sladkast zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj seča ali znoja.

To se lahko pojavi ne glede na koncentracije glukoze v krvi. Zdravnik vam lahko začasno ali trajno ukine zdravljenje z zdravilom Vokanamet.

Če se pri vas pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, čimprej obvestite zdravnika:

Hipoglikemija (zelo pogosti; pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nizka koncentracija sladkorja v krvi (hipoglikemija) - pri jemanju tega zdravila skupaj z insulinom ali sulfonilsečnino (na primer z glimepiridom ali glipizidom).

Znaki nizke koncentracije sladkorja v krvi so lahko:

- zamegljen vid
- mravljinčenje v ustnicah
- tresenje, znojenje, bledica
- sprememba razpoloženja ali občutek tesnobe ali zmedenosti

Zdravnik vam bo povedal, kako ravnati v primeru znižane koncentracije sladkorja v krvi in kaj morate storiti, če se pojavijo naštetni znaki.

Drugi neželeni učinki pri jemanju samo kanagliflozina:

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glivična okužba nožnice.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izpuščaj ali pordelost penisa ali kože, ki pokriva glavico penisa (glivična okužba)
- okužbe sečil
- spremembe pri uriniranju (vključno s pogostejšim odvajanjem urina ali z odvajanjem večjih količin urina, z občutkom nujnosti po uriniranju in s potrebo po uriniranju ponoči)
- zaprtje
- občutek žeje
- siljenje na bruhanje (navzea)
- krvni testi lahko pokažejo spremembe koncentracij maščob (holesterola) in povečanje števila rdečih krvničk (hematokrita) v krvi.

Občasni (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- izpuščaj ali rdečina kože, ki je lahko srbeča in je izbočena nad raven kože, rosi ali ima mehurčke
- koprivnica
- krvni testi lahko pokažejo spremembe delovanja ledvic (povečana koncentracija kreatinina ali sečnine) ali povečana koncentracija kalija
- krvni testi lahko pokažejo povečano koncentracijo fosfata v krvi
- zlomi kosti
- ledvična odpoved (kot posledica prevelike izgube tekočine iz telesa)

Neznana pogostnost

- hude alergijske reakcije (lahko vključujejo otekanje obraza, ustnic, ust, jezika, grla, zaradi česar je lahko oteženo dihanje ali požiranje).

Neželeni učinki pri jemanju samo metformina, ki jih niso opisovali pri jemanju kanagliflozina:

- zelo pogosti: siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita
- pogosti: kovinski okus (motnja okušanja)
- zelo redki: znižana koncentracija vitamina B₁₂ (lahko povzroči anemijo – zmanjšano število rdečih krvničk), moteno delovanje jeter, hepatitis (težave z jetri) in srbenje.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih

lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Vokanamet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na plastenki in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Zdravila Vokanamet ne uporabljajte, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Vokanamet

- Zdravilni učinkovini sta kanagliflozin in metforminijev klorid.
 - Ena tableta 50 mg/850 mg vsebuje 50 mg kanagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.
 - Ena tableta 50 mg/1.000 mg vsebuje 50 mg kanagliflozina in 1000 mg metforminijevega klorida.
 - Ena tableta 150 mg/850 mg vsebuje 150 mg kanagliflozina in 850 mg metforminijevega klorida.
 - Ena tableta 150 mg/1.000 mg vsebuje 150 mg kanagliflozina in 1000 mg metforminijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - jedro tablete: mikrokristalna celuloza, hipromeloza, premrežen natrijev karmelozat in magnezijev stearat.
 - filmska obloga:
 - tablete 50 mg/850 mg: makrogol (3350), polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid, rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).
 - tablete 50 mg/1.000 mg: makrogol (3350), polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172)
 - tablete 150 mg/850 mg: makrogol (3350), polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171) in rumeni železov oksid (E172)
 - tablete 150 mg/1.000 mg: makrogol (3350), polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Vokanamet looks in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete Vokanamet 50 mg/850 mg (tablete) so roza barve, v obliki kapsule, dolžine 20 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "358" na drugi.
- Filmsko obložene tablete Vokanamet 50 mg/1000 mg (tablete) so bež barve, v obliki kapsule, dolžine 21 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "551" na drugi.
- Filmsko obložene tablete Vokanamet 150 mg/850 mg (tablete) so svetlo rumene barve, v obliki kapsule, dolžine 21 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "418" na drugi.
- Filmsko obložene tablete Vokanamet 150 mg/1000 mg (tablete) so vijolične barve, v obliki kapsule, dolžine 22 mm in imajo vtisnjeno oznako "CM" na eni strani in "611" na drugi.

Zdravilo Vokanamet je na voljo v HDPE plastenkah z za otroke varno zaporko. Velikosti pakiranj so škatle z 20, 60 in 180 (3 plastenke, vsaka s 60 tabletami) tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Izdelovalec

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina,
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliša 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Norge

Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłzecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5
013714 București, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalandie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobnas informācijas par zāli ir publicētas uz tīmekļa vietni Eiropas aģentijas par zāli
<http://www.ema.europa.eu>.